

В.В.Архипов, Д.Е.Архипова

## Значение эпидемиологических исследований в пульмонологии

ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России: 109240, Москва, ул. Яузская 11, ГКБ № 23

V.V.Arkipov, D.E.Arkipova

## A role of epidemiological studies in pulmonology

**Key words:** clinical trials, chronic obstructive pulmonary disease

**Ключевые слова:** клинические исследования, хроническая обструктивная болезнь легких.

### Методологические недостатки рандомизированных клинических исследований (РКИ) хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

Современная концепция доказательной медицины опирается в первую очередь на результаты сравнительных контролируемых клинических исследований. С помощью таких исследований точно оценивается эффективность препарата и сводится к минимуму влияние внешних факторов, в т. ч. эффект плацебо. С другой стороны, невозможно решить все вопросы, встающие перед врачом при лечении конкретного пациента, на основании только результатов РКИ.

Значительное число исследований в пульмонологии являются плацебо-контролируемыми (ISOLDE, EUROSCOP, *Lung Health Study* и т. д.). Конечно, выбор плацебо для сравнения с препаратом обеспечивает максимальную точность в оценке лечебного эффекта. Однако на практике плацебо врачами не используется, в большей мере имеется заинтересованность в сравнении препаратов предыдущих поколений с новыми. Применительно к проблеме ХОБЛ существуют десятки исследований наиболее востребованных препаратов, таких как Спирива, Симбикорт и Серетид, но практически отсутствуют исследования, в которых эти препараты сравниваются между собой.

Для проведения РКИ важно создание однородной по клиническим и функциональным параметрам популяции больных. С одной стороны, подобный подход позволяет проводить исследование с меньшим числом участников, увеличивает точность результатов и снижает затраты, связанные с проведением исследования, с другой — результаты, полученные в ограниченной популяции больных, невозможно корректно экстраполировать на всех больных ХОБЛ. В исследовании *J. Travers et al.* [1] показано, что лишь 5 % больных ХОБЛ соответствуют критериям включения в 18 наиболее крупных РКИ

последних лет, на которых основаны основные рекомендации GOLD.

Больные ХОБЛ некоторых категорий почти никогда не включаются в РКИ: в первую очередь, наиболее тяжелые пациенты; с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и, как следствие, с высоким риском нежелательных эффектов терапии. Обычно в каждом исследовании существуют строгие ограничения по предшествующей (до включения в РКИ) и сопутствующей (в ходе исследования) терапии. Поэтому при анализе результатов исследований, как правило, отсутствует возможность оценки роли сопутствующей терапии<sup>1</sup>.

В ходе РКИ врачам приходится проводить значительное число диагностических процедур<sup>2</sup>, для выполнения которых больные должны в строго установленные сроки посещать исследовательский центр. Поэтому, планируя свою работу, исследователями не включаются в РКИ те больные, которые в силу тяжести состояния не способны регулярно выполнять визиты, а также пациенты, дисциплинированность которых вызывает сомнения. Даже если протокол исследования предусматривает участие в РКИ наиболее тяжелых больных, на практике такие больные практически не включаются в исследование.

Это обстоятельство оказывает существенное влияние на результаты РКИ. Например, у больных, включенных в исследование UPLIFT [2], качество жизни (КЖ) до начала лечения соответствовало 46 баллам по шкале *The Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Примерно такое же число баллов насчитывалось и в ряде других исследований тиотропия [3]. Между тем у больных ХОБЛ в странах центральной и западной Европы среднее значение по шкале SGRQ составляет 59 баллов (исследование SOSPE [4]):

<sup>1</sup> Редким исключением из этого правила является исследование UPLIFT, в ходе которого больные могли принимать любые дополнительные препараты, по мнению лечащего врача, необходимые пациенту.

<sup>2</sup> Например, в ходе исследования TORCH было запланировано 36 672 спирометрических исследования (> 6 тыс. участников), а в исследовании UPLIFT было выполнено > 109 тыс. подобных спирометрических исследований у примерно такого же числа больных.

т. е. КЖ реальных пациентов существенно хуже, чем у участников РКИ. При этом в РКИ при использовании тиотропия КЖ улучшалось на  $\leq 4,2$  балла по SGRQ [3], в то время как у пациентов в реальной практике эффект препарата достигал 21,7 балла.

Различия между реальной популяцией больных и популяцией участников РКИ может вносить многократные коррективы в оценку эффекта препаратов (в приведенном примере были выявлены 5-кратные различия в оценке влияния тиотропия на КЖ). Как правило, в реальной практике при использовании препаратов для терапии ХОБЛ демонстрируются более высокая эффективность, чем в РКИ. По оценкам шведских исследователей, широкое применение в клинической практике последних лет комбинированных препаратов и тиотропия привело к сокращению среднего числа обострений ХОБЛ на 57 % [5]. По данным РКИ, влияние тиотропия и фиксированных комбинаций на число обострений ХОБЛ выглядит значительно более скромным (14–35 %) [2, 6, 9]. В исследовании TORCH ( $n = 6\ 111$ ) за 3 года наблюдения статистически достоверно не доказано снижение летальности у больных ХОБЛ, получавших Серетид. Однако в существенно более краткосрочном (1 год) наблюдении когорты больных ( $n = 3\ 636$ ) было доказано достоверное снижение числа летальных исходов у пациентов, получавших комбинированные препараты [7].

Из современных продолжительных (1–4 года) исследований ХОБЛ многие пациенты выбывают досрочно. Например, из исследования TRISTAN из группы лечения выбыли 25 % больных, а из группы плацебо – 39 % [8]. В исследовании TORCH [9] из групп пациентов, получавших Серетид и плацебо, выбыли 34 % и 44 % больных соответственно. Замечено, что больные чаще выбывают из группы плацебо или группы, в которой терапия менее эффективна. Из исследований ХОБЛ тяжелого течения чаще выбывают больные:

- пожилые (с увеличением возраста на 10 лет риск выбывания растет на 28 %);
- с низкими показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub> (снижение ОФВ<sub>1</sub> на 10 % увеличивает риск выбывания на 16 %);
- с частыми обострениями (на 23 % чаще);
- с сердечно-сосудистыми заболеваниями [10].

Существенная потеря больных для наблюдения создает серьезные проблемы для оценки результатов, требующих серии последовательных измерений ОФВ<sub>1</sub> [11]: полученные результаты достоверны только у тех пациентов, которые участвовали в исследо-

вании с первого до последнего дня<sup>3</sup>. Показано, что выбывание всего 10 % пациентов повышает риск ложноположительного результата РКИ в 2 раза [12].

В ряде случаев в РКИ предоставлено заключение об эффективности препарата, которое не имеет практического значения для клинициста. Например, в одном из исследований достоверно показано, что при терапии сокращается потеря ОФВ<sub>1</sub> на 16 мл в год [13]. Учитывая, что в исследование были включены больные в возрасте 65 лет со средним ОФВ<sub>1</sub> > 1 200 мл, эффект такой терапии, скорее всего, не окажет существенного влияния на протяжении ожидаемой жизни таких пациентов [14].

При участии в РКИ предполагается существенно более высокий уровень взаимодействия между врачом и пациентом, недостижимый в реальных условиях. Это обстоятельство способно изменить поведение пациентов, их комплаентность<sup>4</sup> и, возможно, ответ на лечение. Поэтому нередко небольшое улучшение показателей может отмечаться даже в группе плацебо. Нередко протоколом исследований ХОБЛ предусматривается проведение особой терапии в течение вводного периода<sup>5</sup>, например, назначение всем больным высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) (INSPIRE) или полная отмена всей предшествующей терапии (TORCH). Подобные процедуры не только не соответствуют обычной клинической практике, но и могут оказывать влияние на оценку эффекта терапии. Например, если все больные в течение вводного периода получали ГКС, то больные, рандомизированные для последующей терапии бронхолитиком, будут находиться в неравных стартовых условиях по сравнению с больными, у которых ГКС-терапия в ходе исследования будет продолжена [15].

Насколько можно полагаться на данные РКИ при решении вопросов о тактике лечения больных ХОБЛ? К сожалению, даже в крупных исследованиях могут содержаться неточные или ошибочные результаты. Например, в исследовании TORCH не удалось доказать, что при использовании Серетида статистически достоверно снижается летальность по сравнению с плацебо (отношение шансов – ОШ – 0,825 (0,681–1,002);  $p = 0,052$ ). Но по результатам этого же исследования парадоксальным образом оказалось, что при применении Серетида достоверно снижается летальность по сравнению с одним из своих компонентов – флутиказона пропионатом (ОШ – 0,774 (0,64–0,93);  $p = 0,007$ ) [9]. В данном случае ошибочность результата исследования очевидна<sup>6</sup>, но далеко не всегда неверные результаты РКИ выглядят столь же прозрачно.

<sup>3</sup> Проблема выбывания больных отчасти решается применением анализа *Intention to treat analysis*, при котором каждый выбывший из исследования пациент расценивается как клиническая неудача. Однако этот подход не может возместить недополученные клинические данные. Например, в исследовании TORCH из 36,6 тыс. запланированных исследований ОФВ<sub>1</sub> было выполнено только у 26,5 тыс.

<sup>4</sup> В большинстве протоколов от врачей при работе с пациентами требуется комплаенс  $\geq 80$  %.

<sup>5</sup> Обычно вводный период занимает первые 28 дней исследования. Больные, имевшие обострение ХОБЛ в течение вводного периода, как правило, исключаются из исследования, что противоречит обычной медицинской практике.

<sup>6</sup> В исследовании TORCH из группы больных, получавших флутиказон, выбыли 38 %. Досрочно завершив участие в исследовании, эти пациенты, скорее всего, прекратили прием флутиказона. Однако отмена флутиказона у больных ХОБЛ на > 20 % повышает риск обострений [53]. Вероятно, именно поэтому в исследовании TORCH уровень летальности в группе флутиказона оказался выше, чем в группе плацебо.

Ситуация с оценкой результатов РКИ становится еще более сложной, если попытаться сопоставить между собой результаты нескольких исследований. Например, в исследовании TORCH [9], как уже было сказано, достоверно не подтвердилась способность Серетид снижать летальность у больных ХОБЛ. В исследовании UPLIFT, напротив, выявлено достоверное снижение смертности у больных, получавших Спириву [2]. Но при этом в исследовании INSPIRE [16] летальность в группе Спиривы оказалась в 2 раза выше, чем в группе Серетид<sup>7</sup>. Методологические погрешности исследования INSPIRE, которые были проанализированы в публикации известного специалиста по клинической эпидемиологии *S. Suissa* [17] и связанная с этим исследованием полемика не обсуждаются. Но исследование INSPIRE<sup>8</sup> является ярким примером ситуации, при которой крупное и дорогостоящее РКИ дает сомнительный результат, способный ввести практических врачей в заблуждение относительно правильного выбора препарата.

Таким образом, даже в крупных РКИ допускаются серьезные ошибки и часто отражается искусственно созданная клиническая ситуация, далекая от реальной практики. С другой стороны, авторитет РКИ в медицинской среде чрезвычайно высок и многие клиницисты склонны рассматривать РКИ в качестве практически единственного источника медицинских знаний. Предостерегая клиницистов от безоговорочного доверия результатам РКИ, специалисты Американской коллегии торакальных специалистов, Американского торакального общества и Общества медицины неотложных состояний в совместном документе [18] определяют свое отношение к результатам клинических исследований следующим образом: "Клиническое исследование будет более или менее убедительным для клиницистов на основе различных признаков, независимо от дизайна исследования и статистической значимости". К числу признаков, позволяющих считать результаты исследований убедительными, относятся:

- биологическое правдоподобие (соответствие результатов исследования принципам фармакологии и физиологии);
- воспроизводимость результатов и их согласованность с результатами других исследований;
- возможность использования результатов в практической деятельности и соответствие результатов современному пониманию врача;
- высокое значение результатов (большая величина лечебного эффекта);
- объективность (отсутствие конфликта интересов со стороны исследователей, авторов и спонсоров исследования);
- безопасность вмешательства;

- своевременное наступление эффекта [18].

Убедительность исследования определяется многими факторами, в числе которых дизайн (экспериментальное рандомизированное или наблюдательное исследование) и даже уровень статистической значимости не имеют решающего значения. Возможно, такое утверждение в эпоху доказательной медицины звучит несколько необычно, но лишь такой подход позволяет избежать внедрения в практику неправдоподобных и спорных результатов, полученных в ряде РКИ, о которых уже шла речь.

### Новые источники клинических данных

Недостатки РКИ не являются новостью и в последнее десятилетие было приложено много усилий для разработки РКИ с реалистическим – то есть максимально приближенным к практике дизайном [19]. Такие исследования имеют более широкие критерии включения, а врачам предоставляется возможность назначать дополнительные препараты в соответствии с существующей практикой (исследование UPLIFT [2]), а в ряде случаев – изменять дозы исследуемых препаратов, исходя из ответа больного на терапию (исследование COSMOS [20]). Важная особенность подобных исследований заключается в том, что их результаты могут служить достоверной базой для проведения экономического анализа. К сожалению, в пульмонологии подобных РКИ пока немного.

В то время как РКИ сконцентрированы на оценке эффективности терапии в крайне ограниченной, но удобной для проведения исследования группе больных ( $\leq 5\%$  популяции в целом [1]), эпидемиологические (наблюдательные) исследования обращены к максимально широкой популяции пациентов, получающих медицинскую помощь в условиях реального здравоохранения. История эпидемиологических исследований берет свое начало в 1948 г., когда стартовало Фремингемское исследование сердца, в которое было включено  $\frac{2}{3}$  взрослого населения города Фремингем (Массачусетс, США). Это исследование продолжается до сих пор и в него включаются новые поколения жителей Фремингема. Фремингемское исследование внесло неоценимый вклад в современные представления о риске развития и способах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В последующем объем подобных исследований увеличивался, например в *Nurses' Health Study* I и II были включены  $> 237$  тыс. женщин.

В пульмонологии ряд ретроспективных<sup>9</sup> эпидемиологических исследований был проведен на основании наблюдений состояния здоровья жителей канадской провинции Саскачеван (население  $> 1,2$  млн жителей). Объем выборки в Саскачеванских исследованиях

<sup>7</sup> Во всех 3 исследованиях принимали участие больные примерно одинакового возраста. Показатель ОФВ<sub>1</sub> у участников этих исследований также практически не различался.

<sup>8</sup> В исследовании INSPIRE в группе Спиривы отмечено на 52% больше летальных исходов, однако по числу обострений ХОБЛ Спирива и Серетид практически не различались.

<sup>9</sup> Выбор ретроспективного дизайна позволяет сократить сроки и стоимость эпидемиологического исследования. Проспективные (в режиме реального времени) исследования более трудоемки, но позволяют получить больший объем информации.

бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ (до 30,5 тыс. больных) до сих пор недостижим для большинства РКИ<sup>10</sup>. На этом материале удалось впервые доказать способность ГКС снижать летальность у больных БА [21, 22] и получить информацию о безопасности  $\beta$ -агонистов короткого действия [23].

Современные эпидемиологические исследования позволяют оценить эффекты терапии у значительной части пациентов с ХОБЛ. Например, исследование PATHOS охвачено  $\geq 8\%$  популяции больных ХОБЛ в Швеции, а в исследовании *S.Suissa* [24] были включены все больные ХОБЛ, проживающие в канадской провинции Квебек и имевшие госпитализации по поводу обострения заболевания ( $n = 102\,000$ ).

Сторонниками рандомизированных исследований справедливо указывается на то, что в эпидемиологических исследованиях не удается исключить влияния на результат ряда внешних факторов. В числе этих факторов можно назвать разный уровень оказания медицинской помощи, субъективные предпочтения врачей при назначении того или иного препарата, отсутствие контроля комплаенса больных, влияние сопутствующей терапии и т. д. Однако именно совокупность этих факторов создает фон, определяющий эффективность и безопасность терапии в условиях реальной практики.

К сожалению, в условиях наблюдательных исследований практически невозможно применять методы оценки эффекта, пока не вошедшие в рутинную практику (маркеры воспаления, шкалы КЖ и выраженности симптомов, оценка остаточных объемов и т. п.). С другой стороны, эпидемиологические исследования дают предельно ясную картину основных клинических преимуществ изучаемой терапии: число обострений и госпитализаций, потребность в дополнительных назначениях, летальность и инвалидизация. Наконец, при помощи крупных эпидемиологических исследований выявляются редкие нежелательные явления терапии, которые могут остаться незамеченными в РКИ из-за сравнительно небольшого объема наблюдений.

Таким образом, только при проведении эпидемиологических исследований имеется возможность ответить на вопрос о том, как и насколько эффективно будет действовать препарат в реальных клинических условиях, в руках практических специалистов и у реальных больных. Поэтому результаты этих исследований должны рассматриваться и приниматься практическими врачами в одном ряду с результатами экспериментальных РКИ.

Принято считать, что результаты наблюдательных эпидемиологических исследований имеют меньшую доказательную ценность по сравнению с РКИ. Например, в GOLD для РКИ определены уровни доказательности А и В, а для наблюдательных исследований – С.

Однако в методических указаниях Центра доказательной медицины при Оксфордском университе-

те подчеркивается, что уровни доказательности не предназначены для того, чтобы предоставить врачу окончательное суждение о качестве доказательств. Неизбежно встречаются случаи, когда доказательства низкого уровня, – например наблюдательное исследование с драматическим эффектом предоставит более убедительные доказательства, чем исследование более высокого уровня [25]. В методических указаниях Оксфордского центра доказательной медицины отдельные РКИ и наблюдательные исследования с показательными и клинически значимым результатом присвоена одинаковая степень доказательности – В [26]. Далее приводятся преимущества эпидемиологических исследований на примере недавно опубликованного шведского исследования PATHOS [27, 28].

### Исследование PATHOS

Исследование PATHOS является популяционным ретроспективным наблюдательным исследованием. Основу исследования составили данные медицинских карт 76 медицинских центров оказания первичной медицинской помощи. Структура оказания медицинской помощи в Швеции построена таким образом, что Центры первичной медицинской помощи являются обязательным местом первичного обращения всех больных на определенной территории. Таким образом, в исследования были включены все больные ХОБЛ, проживающие в городской и сельской местности, получающие медицинскую помощь как в государственных, так и в частных медицинских учреждениях.

В исследование были включены все больные, которым прижизненно был выставлен диагноз ХОБЛ. Критерии исключения в исследовании PATHOS не использовались. Данные о случаях госпитализации, проводимом лечении и летальных исходах были получены из Национального регистра пациентов и Шведского регистра назначенных препаратов.

Основной задачей исследования была оценка эффективности и безопасности 2 наиболее распространенных в Швеции и во всем мире комбинированных препаратов для поддерживающей терапии ХОБЛ: будесонида / формотерола (Симбикорт) и салметерола / флутиказона пропионата (Серетид).

Для оценки эффективности использовался показатель частоты обострений ХОБЛ. К обострениям ХОБЛ относились связанные с ХОБЛ случаи госпитализации, обращения в отделения неотложной терапии, а также все случаи проведения амбулаторных курсов ГКС для приема внутрь и антибиотиков. Повторные события с интервалом < 14 дней расценивались как 1 обострение.

Включение в исследование данных, полученных в 76 центрах, позволило охватить  $\geq 8\%$  населения Швеции и идентифицировать 21 361 больного ХОБЛ, получавшего медицинскую помощь с 1 января 1999 г.

<sup>10</sup> Большой объем выборки позволяет идентифицировать важные, но редкие нежелательные эффекты или оценить влияние препаратов на достаточно редкие события, например летальные исходы у больных БА в возрасте до 45 лет.

по 31 декабря 2009 г. Из этого числа 7 155 пациентов получали Симбикорт, 2 738 – Серетид.

На момент начала терапии между этими группами наблюдались некоторые различия. Например, больные, которым был назначен Симбикорт, в среднем оказались на 1 год моложе, чем больные, которым был назначен Серетид. Кроме того, группы исходно различались по средней частоте обострений ХОБЛ: в группе Серетида ежегодная частота обострений оказалась на 0,022 % выше, чем в группе Симбикорта. До 1-го назначения комбинированных препаратов больными в группе Симбикорта чаще использовались бронхолитики короткого и длительного действия, ингаляционные ГКС. В группе Симбикорта отмечалась несколько более высокая частота сахарного диабета и онкологических заболеваний, а больные в группе Серетида чаще имели в качестве сочетанного заболевания БА.

Чтобы избежать искажения результатов, вызванное несбалансированным распределением исходных параметров, больные, получавшие Серетид и Симбикорт, были сопоставлены по парам на основании анализа предрасположенности. Такой анализ позволяет идентифицировать пациентов, демографические и клинические показатели у которых максимально схожи по всем заданным параметрам, кроме назначенной терапии [29]. Таким образом, анализ предрасположенности выполняет роль рандомизации в эпидемиологических исследованиях [30]. Конечно, при попарном сравнении всегда сохраняется риск того, что не был учтен какой-либо из искажающих факторов. Поэтому для подбора пар использована многофакторная логистическая модель, включающая 23 возможных фактора: пол, возраст, показатели спирометрии, частота обострений, характер и объем терапии ( $\beta_2$ -агонисты короткого и длительного действия, ингаляционные и системные ГКС, ипратропий и тиотропий, антибиотики, антагонисты ангиотензина, статины,  $\beta$ -блокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов) за 2 года, предшествующих первому назначению комбинированных препаратов. В модель были включены основные сопутствующие заболевания (сахарный диабет, БА, онкологические заболевания, ревматоидный артрит,

хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, инсульт).

В результате были сформированы 2 равные (по 2 734 больных в каждой), идентичные по всем факторам когорты пациентов, получавших Симбикорт и Серетид. Общий объем применения комбинированных препаратов в этих когортах составил 19 170 пациенто-лет, что намного превышает аналогичную величину для любого РКИ комбинированных средств.

При сравнении эффективности терапии в изучаемых когортах оказалось, что число обострений ХОБЛ у больных, получавших Симбикорт, оказалось достоверно ниже, чем при назначении Серетида (табл. 1). Причем это относилось и к общему числу обострений (на 26,6 % меньше), и к числу госпитализаций (на 29 % меньше), и к числу амбулаторных обострений, требовавших назначения системных ГКС и антибиотиков. Кроме того, среди пациентов, имевших  $\geq 2$  обострений в год (фенотип с частыми обострениями) было на 7 % больше больных, которым был назначен Серетид. Существенное уменьшение частоты госпитализаций при назначении Симбикорта не зависело от пола, возраста, наличия или отсутствия у больных БА и других сопутствующих заболеваний.

Число больных, которым потребовалось дополнительное назначение тиотропия в когорте Симбикорта, было на 16 % ниже, чем в когорте Серетида. Средняя доза будесонида в исследовании составила 568 мкг в сутки, в то время как средняя доза флутиказона составляла 783 мкг в сутки.

Уже было указано, что для сопоставления эффективности терапии были сформированы 2 когорты, различия между которыми по числу обострений достигали 26,6 %. Общее различие по частоте обострений (без выделения когорт на основании логистической модели) между приемом Симбикорта и Серетида составило 34 % ( $p < 0,0001$ ).

В подобранных попарно когортах за период исследования пневмония была зарегистрирована у 2 115 (39 %) <sup>11</sup> больных. Частота случаев пневмонии оказалась на 73 % выше в группе Серетида по сравнению с группой Симбикорта: 11,0 и 6,4 эпизода на каждые 100 больных в год соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 1**  
**Частота обострений и продолжительность госпитализаций в исследовании PATHOS**

Переменные	Флутиказон / сальметерол, n = 2 734	Будесонид / формотерол, n = 2 734	ОР (95%-ный ДИ)	p
Все обострения, на 1 пациента в год	1,09	0,80	0,74 (0,69–0,79)	< 0,0001
Госпитализация в связи с ХОБЛ, на 1 пациента в год	0,21	0,15	0,71 (0,65–0,78)	< 0,0001
Продолжительность госпитализации в связи с ХОБЛ, дни	0,95	0,63	0,73 (0,69–0,78)	< 0,0001
Обращение в отделение неотложной терапии, на 1 пациента в год	0,034	0,027	0,79 (0,71–0,89)	0,0003
Курс системных ГКС, на 1 пациента в год	0,85	0,63	0,74 (0,68–0,81)	< 0,0001
Курс антибиотиков, на 1 пациента в год	0,54	0,38	0,70 (0,66–0,75)	< 0,0001

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

<sup>11</sup> Всего было зарегистрировано 2 746 случаев пневмонии за 19 170 пациенто-лет наблюдения.

Таблица 2  
Частота случаев пневмонии и продолжительность госпитализаций по поводу пневмонии в исследовании PATHOS

Показатель	Число случаев на 100 больных в год (95%-ный ДИ)		Различие между группами лечения
	Серетид	Симбикорт	
Все диагностированные случаи пневмонии	11,0 (10,4–11,8)	6,4 (6,0–6,9)	1,73 (1,57–1,90)
Госпитализация в связи с пневмонией	7,4 (6,9–8,0)	4,3 (3,9–4,6)	1,74 (1,56–1,94)
Амбулаторная диагностика пневмонии	4,2 (3,9–4,5)	2,7 (2,5–2,9)	1,56 (1,39–1,75)
Диагностика пневмонии в стационаре	1,3 (1,2–1,4)	0,7 (0,7–0,8)	1,75 (1,53–2,00)
Число дней пребывания в стационаре по поводу пневмонии	52,8 (48,9–57,0)	29,0 (26,5–31,7)	1,82 (1,62–2,05)

Анализ без выделения когорт показал практически аналогичное различие в числе случаев пневмонии – 76 %. Высокие различия в частоте пневмонии сохранялись и в случае применения регрессионного анализа, исходя из эквивалентной дозы флутиказона и будесонида в пересчете на бекламетазона пропионат. Различия не зависели от того, был ли диагноз пневмония установлен амбулаторно или при госпитализации (табл. 2).

Следует отметить, что в 60 % случаев диагноз пневмонии был установлен в стационаре (в этом случае получение рентгенологического подтверждения является стандартной процедурой), кроме того, данные рентгенографии, подтверждающие диагноз, имелись у  $\approx 40$  % амбулаторных больных.

В течение наблюдения в анализируемых когортах умерли 149 больных (52 – в когорте Симбикорта и 97 – в когорте Серетиды), у которых пневмония была указана в качестве единственной причины летального исхода. Это соответствует увеличению на 76 % риска летального исхода, связанного с пневмонией, при использовании Серетиды по сравнению с Симбикортом. Таким образом, прием Серетиды ассоциирован не только с повышением заболеваемости пневмонией, но и с увеличением уровня летальности от пневмонии (см. рисунок).

### Критический разбор результатов исследования PATHOS

Традиционно в руководствах по клинической практике эпидемиологическим исследованием отводится существенно меньшая роль по сравнению с РКИ. Это обстоятельство оказывает отрицательное влияние на клиническую практику, т. к. цели большинства РКИ и стоящие перед практическими врачами задачи имеют разные направления. Как правило, при проведении РКИ предоставляется достаточный для одобрения в государственных регуляторных органах материал о клинической эффективности и безопасности препарата. Поэтому в большинстве экспериментальных исследований у больных ХОБЛ комбинированные препараты сравниваются с плацебо и / или с составными частями комбинации, назначенными по отдельности.

В то же время практические врачи больше интересуются выбором между отдельными комбинированными препаратами, определением стратегии терапии (комбинированная терапия или монотерапия бронхолитиками), персонализированным выбором препарата для конкретного больного, ролью сопутствующей терапии и т. д. Причем эти данные должны касаться максимально реалистической популяции больных.

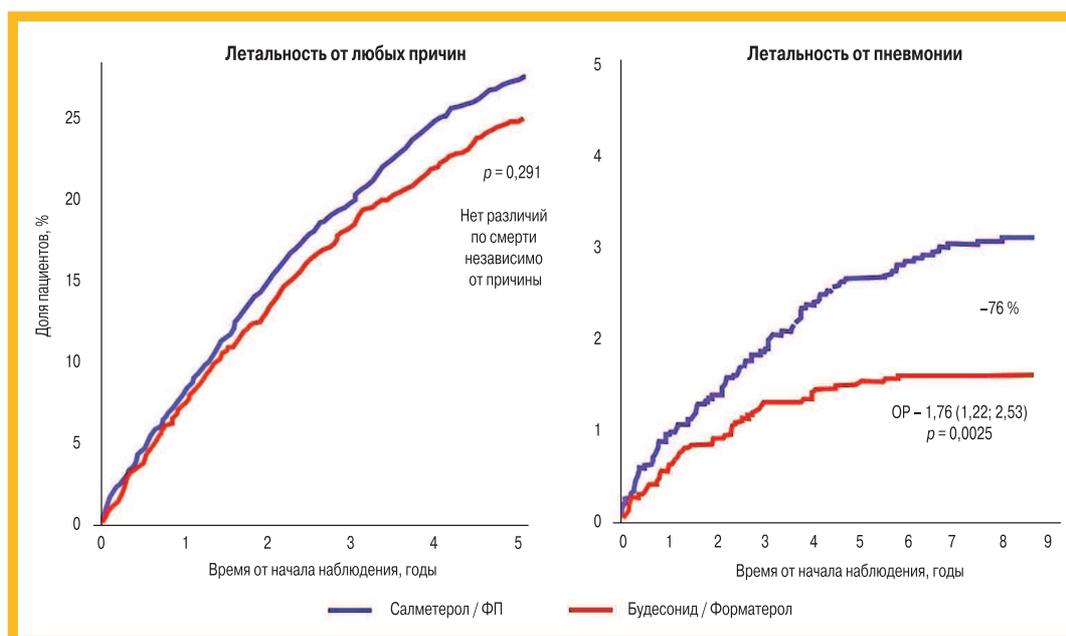


Рисунок. Уровень летальности среди больных в исследовании PATHOS

В процитированном совместном документе Американской коллегии торакальных специалистов, Американского торакального общества и Общества медицины неотложных состояний было подчеркнуто, что практическая польза и убедительность исследования не зависят от дизайна исследования и статистической значимости результатов, а определяются по ряду независимых признаков. Далее приведена попытка анализа эпидемиологического исследования PATHOS по критериям [18], предложенным американскими коллегами.

**Биологическое правдоподобие.** Применительно к исследованию PATHOS биологическое правдоподобие заключается в ответах на 2 вопроса:

1. Могут ли 2 комбинированных препарата по-разному влиять на риск обострений?

Сравнивая Серетид и Симбикорт, приходится констатировать, что входящий в состав Серетида салметерол существенно уступает по бронхолитической активности формотеролу, который содержится в Симбикорте. Так, если принять активность изопреналина за 100, то относительная активность формотерола составит 90, а салметерола только 38 [31]. По сравнению с Серетидом использование Симбикорта не только обеспечивает более высокие показатели  $ОФВ_1$  [32], но и в большей степени влияет на гиперинфляцию у больных ХОБЛ [33]. Кроме того, фракция респираторных частиц при использовании Турбухалера существенно выше по сравнению с Мультидиском (44,0 и 20,4 % соответственно) [34]. В результате при приеме Симбикорта обеспечивается существенно более высокая легочная депозиция частиц (32–34 %) по сравнению с Мультидиском (16,6 %) [35].

Механизм, с помощью которого бронхолитики длительного действия снижают число обострений ХОБЛ, до конца неясен, однако в ряде исследований показано, что при использовании препаратов с разной бронхолитической активностью в разной степени снижается риск обострений ХОБЛ [36]. Таким образом, различия в эффекте между Симбикортом и Серетидом представляется более чем правдоподобным с точки зрения физиологии дыхательных путей и патофизиологии ХОБЛ.

2. Почему прием этих препаратов по-разному влияет на риск развития пневмонии?

Во-первых, традиционно для терапии ХОБЛ флутиказона пропионат (ФП) используется в более высоких дозах по сравнению с будесонидом<sup>12</sup>. Во-вторых, по своему иммуносупрессивному воздействию на клетки эпителия и макрофаги ФП примерно в 10 раз превосходит будесонид [37]. В-третьих, растворимость ФП в жидкости существенно ниже, чем у будесонида (14 и 0,04 мкг / мл соответственно [38]). В то время как будесонид сравнительно быстро (в течение нескольких минут) абсорбируется в тка-

ни, ФП > 8 ч остается на поверхности эпителия [39], что может привести к значительному снижению местного иммунитета.

Способность ФП повышать риск развития пневмонии была выявлена в ряде исследований у больных ХОБЛ, но у больных БА такого эффекта не выявлено. Это обстоятельство объясняется тем, что периферические дыхательные пути у здоровых и больных БА остаются стерильными, в то время как у значительного числа больных ХОБЛ отмечается достаточная постоянная колонизация дыхательных путей условно-патогенными микроорганизмами [40], что при благоприятных условиях становится источником острых инфекций дыхательных путей [41].

Таким образом, имеется правдоподобное объяснение различий в числе пневмоний между больными, у которых применялись различные ингаляционные ГКС.

**Воспроизводимость и согласованность результатов.** Как уже отмечалось, прямых сравнительных исследований по применению Симбикорта и Серетида не существует (единственное сравнение этих препаратов у больных ХОБЛ касалось утренних симптомов [32]).

К сожалению, отсутствует возможность привести данные канадского эпидемиологического исследования, в котором на протяжении 1 года оценивалось влияние применения Серетида и Симбикорта у 2 262 больных ХОБЛ, которым эти препараты были назначены впервые в жизни [42]. Результаты этого исследования полностью совпадают с результатами PATHOS: у больных в группе Симбикорта отмечено достоверно меньше обострений и госпитализаций, более редкое дополнительное назначение тиотропия, чем у пациентов в группе Серетида. Видимо, из-за того, что в канадское исследование были включены больные на более ранних стадиях заболевания, в этом исследовании отмечалось более высокое сокращение средней частоты обострений в группе Симбикорта по сравнению с Серетидом (39 %)<sup>13</sup>.

Что касается риска развития пневмонии на фоне приема ФП и Серетида, то этот эффект был подтвержден как минимум в 8 РКИ, в т. ч. в таких крупных, как TORCH (3 года наблюдения [8]) и INSPIRE (2 года [15]). Риск пневмонии повышается как при использовании ФП в суточной дозе 1000 мг, так и при назначении 50 % стандартной дозы [43]. При использовании нового, более активного соединения флутиказона – флутиказона фуората также увеличивается риск пневмонии [44].

Усредненный (по результатам 8 РКИ с участием 5 203 больных) дополнительный риск развития пневмонии под влиянием Серетида оценивается на уровне 53–59 % [45]. Данные исследования PATHOS дают сходную величину повышения риска пневмонии. В то же время назначение будесонида и Симбикорта не связано с повышением риска пневмонии

<sup>12</sup> Суточная доза ФП (1 000 мкг) для терапии ХОБЛ была выбрана достаточно произвольно. Исследования, в которых сопоставлялось бы влияние разных доз ФП на результаты терапии ХОБЛ, отсутствуют.

<sup>13</sup> В исследовании PATHOS частота обострений в группе Симбикорта была на 29 %, а число обострений – на 26,6 % ниже, чем в группе Серетида.

(на основании данных 2 независимых метаанализов: 7 ( $n = 7\,042$ ) [46] и 8 ( $n = 8\,260$ ) исследований соответственно [47]).

Наконец, недавно было опубликовано новое наблюдательное исследование *S. Suissa* [48], в котором риск развития пневмонии оценивался у 163,5 тыс. больных ХОБЛ на протяжении 5,4 года. За этот период у пациентов было зарегистрировано 20 333 случая пневмонии, причем у принимавших ингаляционные ГКС риск развития пневмонии оказался на 69 % выше, чем у не получавших ГКС. В случае отмены ГКС спустя 6 мес. повышенный риск полностью исчезал. Частота развития пневмонии при назначении различных ГКС различалась: так, прием ФП увеличивал риск пневмонии в 2 раза, а при назначении будесонида он повышался на 17 %. Во всех исследованиях, которые рассматривались в связи с проблемой повышения риска развития пневмонии, остается открытым вопрос о критериях пневмонии. Действительно, не во всех исследованиях критерии были одинаковыми, а в ряде случаев приходится опираться на диагноз, установленный лечащим врачом без дополнительных клиническо-инструментальных подтверждений. Возможно, что при использовании более жестких критериев число пневмоний, зарегистрированных в ходе РКИ и в исследовании RATHOS, в целом окажется меньше. Но при этом число пневмоний как в группах, получавших Серетид, так и в группах сравнения сократится примерно одинаково, в то время как ОР останется на прежнем уровне. Невозможно представить ситуацию, при которой врачи ошибочно выставляли диагноз пневмония только у больных, получавших Серетид.

Таким образом, следует считать результаты исследования RATHOS воспроизводимыми и согласованными.

**Значение результатов для практики.** Не всегда изменение какого-либо показателя у больных ХОБЛ имеет непосредственное клиническое значение (выше обсуждался пример с влиянием терапии на величину  $ОФВ_1$ , которое выразилось в статистически значимом, но клинически пренебрежимо малом эффекте). По общему мнению экспертов, любое статистически достоверное снижение числа обострений или летальности у больных ХОБЛ является клинически важным [14].

Сложнее оценить влияние терапии на риск пневмонии. Но если провести очень простую интерпретацию результатов исследования RATHOS, то окажется, что по сравнению с терапией Симбикортом назначение Серетида будет вызывать дополнительно 4,6 новых случая пневмонии на 100 пациентов в год<sup>14</sup>. Таким образом, применение Серетида приводит к развитию пневмонии у 1 больного ХОБЛ из каждых 22 ( $NNH = 22$ ), что является вполне заметным с клинической точки зрения нежелательным явлением.

**Возможность применения результатов исследования на практике.** Возможность применения результатов исследования RATHOS на практике не вызывает сомнений, это исследование предполагает простое и эффективное решение: более широкое применение Симбикорта для снижения риска обострений и риска развития пневмонии у больных ХОБЛ.

**Объективность (конфликт интересов).** Большинство клинических исследований финансируются фармацевтическими компаниями, т. к. академические учреждения и медицинские сообщества не располагают достаточными для этого средствами. Так, из крупных РКИ у больных ХОБЛ за последние годы только исследование OPTIMAL [49] финансировалось из независимых источников.

С другой стороны, финансирование клинического исследования фармацевтической компанией само по себе не создает конфликта интересов, т. к. исследователи получают вознаграждение независимо от результата исследования. Конфликт интересов может потенциально возникать лишь в том случае, когда исследователь владеет акциями компании или имеет патенты на препарат, проходящий испытание. Поэтому государственные регуляторные органы и Независимый этический комитет проводит проверку каждого исследователя на наличие конфликта интересов.

И все же в ряде РКИ можно заподозрить необъективность результатов. Дело в том, что авторы протокола могут создать условия, обеспечивающие искусственные преимущества для определенного препарата. Неравные условия в РКИ может создавать терапия вводного периода. Другим примером является назначение одного из препаратов в недостаточной дозе. Так, в исследовании CONCEPT [50] Симбикорт у части больных назначался по 1 вдоху в день, что противоречит инструкции по медицинскому применению.

Однако в эпидемиологических исследованиях (RATHOS) создать специальные условия, обеспечивающие преимущества для 1 из сравниваемых препаратов, практически невозможно. В этом еще одно из преимуществ исследований реальной клинической практики.

**Безопасность вмешательства.** Оценка безопасности в исследовании RATHOS была проведена столь же тщательно, как и оценка эффективности. Это касается популяции исследования в целом, и популяции, состоящей из попарно сравниваемых пациентов. В обоих случаях были получены примерно одинаковые результаты.

## Заключение

Становление концепции доказательной медицины в начале 1990-х годов происходило под знаком абсолютного авторитета РКИ [51]. Поэтому первые руко-

<sup>14</sup> В РКИ TORCH и INSPIRE были получены схожие результаты: значение индекса потенциального вреда (*number needed to harm* – *NNH*) развития пневмонии в этих исследованиях составило 28 и 18 соответственно.

водства по клинической практике, созданные в рамках доказательной медицины, формально отводили РКИ высшие уровни доказательности А и В, а наблюдательные исследования были отнесены к категории С. При рассмотрении РКИ в качестве главного и в некоторых случаях единственного источника для принятия решений, у авторов руководств возникает ряд серьезных проблем. Во-первых, обозначились существенные пробелы в медицинских знаниях, не заполненные РКИ (препараты предыдущих поколений, особые клинические ситуации и т. п.). Во-вторых, нередко в разных РКИ были представлены противоположенные результаты. Уже в середине 1990-х годов появилось четкое представление о том, что доказательная медицина не должна быть "поваренной книгой", в которой отдельные РКИ играют роль готовых рецептов [52].

Сегодня формальное преимущество РКИ над другими источниками медицинской информации отходит в прошлое на фоне растущего понимания того, что большее значение для практики имеют исследования, позволяющие оценить важные эффекты препаратов в реальной клинической практике (эпидемиологические исследования) или в условиях, максимально к ней приближенных (РКИ с реалистическим дизайном) [18]. Рассмотренное в настоящем обзоре исследование PATHOS является хорошим примером таких исследований.

## Литература

1. Travers J., Marsh S., Caldwell B. et al. External validity of randomized controlled trials in COPD. *Respir Med.* 2007; 101 (6): 1313–1320.
2. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554.
3. Tonnel A.B., Perez T., Grosbois J.M. et al. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3(2): 301–310.
4. Fležar M., Jahnz-Rózyk K., Enache G. et al. SOSPE: SPIRIVA® observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe. *Int. J. COPD* 2013; 8: 483–492.
5. Lisspers K., Larsson K., Ställberg B. et al. COPD in primary care in Sweden – an 11 years epidemiological register study. *ERS* 2012; Abs. 4339.
6. 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.
7. 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 (1): 67–74.
8. 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.
9. 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 (8): 775–789.
10. Vestbo J., Anderson J. A., Calverley P. M. et al. Bias due to withdrawal in long-term randomized trials in COPD: evidence from the TORCH study. *Clin. Respir. J.* 2011; 5: 44–49.
11. Suissa S. Medications to modify lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease: some hopeful signs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 322–323.
12. Lachin J.M. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control. Clin. Trials.* 2000; 21 (3): 167–189.
13. 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 (4): 332–338.
14. Miles M.C., Donohue J.F., Ohar J.A. Combination therapy for COPD: emerging evidence from recent clinical trials. *Clin. Invest.* 2011; 1 (6): 879–890.
15. Suissa S., Ernst P., Vandemheen K.L., Aaron S.D. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 927–933.
16. Wedzicha J.A., Calverley P.M., 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 (1): 19–26.
17. Suissa S. Methodologic shortcomings of the INSPIRE randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (10): 1090–1091.
18. Tonelli M.R., Curtis J.R., Guntupalli K.K. et al. An official multi-society statement: The role of clinical research results in the practice of critical care medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (10): 1117–1124.
19. MacPherson H. Pragmatic clinical trials. *Complement Ther. Med.* 2004; 12 (2–3): 136–140.
20. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 819–828.
21. Suissa S., Ernst P., Boivin J.F. et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (3, Pt 1): 604–610.
22. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (5): 332–336.
23. Sears M.R., Taylor D.R. The beta 2-agonist controversy. Observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. *Drug Saf.* 1994; 11 (4): 259–283.
24. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67 (11): 957–963.
25. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=8117>
26. [http://www.cebm.net/mod\\_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf](http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf)
27. Larsson K., Janson C., Lisspers K. et al. Combination of budesonide / formoterol more effective than fluticasone / salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J. Intern. Med.* 2013; 273 (6): 584–594.
28. Janson C., Larsson K., Lisspers K.H. et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting  $\beta_2$ -agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *Br. Med. J.* 2013; 346: f3306. Doi: 10.1136/bmj.f3306.
29. Joffe M.M., Rosenbaum P.R. Invited commentary: propensity scores. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 150: 327–233.
30. Perkins S.M., Tu W., Underhill M.G. et al. The use of propensity scores in pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2000; 9: 93–101.

31. *Batram C., Charlton S.J., Cuenoud B. et al.* In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 317 (2): 762–770.
32. *Partridge M.R., Schuermann W., Beckman O. et al.* Effect on lung function and morning activities of budesonide / formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3 (4): 1–11.
33. *Lindberg A., Szalai Z., Pullerits T., Radezky E.* Fast onset of effect of budesonide / formoterol versus salmeterol / fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology* 2007; 12 (5): 732–739.
34. *Borgström L., Asking L., Thorsson L.* Idealhalers or realhalers? A comparison of Diskus and Turbuhaler. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59 (12): 1488–1495.
35. *Bisgaard H.*, ed. Drug delivery to the lung. New York: Marcel Dekker, Inc. 2001. 437–438.
36. *Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al.* Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (12): 1093–1103.
37. *Ek A., Larsson K., Siljerud S., Palmberg L.* Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages. *Allergy* 1999; 54 (7): 691–699.
38. *Pedersen S., O'Byrne I.* A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (Suppl. 39): 1–34.
39. *Miller-Larsson A., Jansson P., Runström A., Brattsand R.* Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1455–1461.
40. *Zalacain R., Sobradillo V., Amilibia J. et al.* Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (2): 343–348.
41. *Wedzicha J.A., Brill S.E., Allinson J.P., Donaldson G.C.* Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2013; 11: 181.
42. *Blais L., Forget A., Ramachandran S.* Relative effectiveness of budesonide / formoterol and fluticasone propionate / salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. *Clin. Ther.* 2010; 32 (7): 1320–1328.
43. *Ferguson G.T., Anzueto A., Fei R. et al.* Effect of fluticasone propionate / salmeterol (250 / 50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir. Med.* 2008; 102 (8): 1099–1108.
44. *Calverley P.M.A., Dransfield M.T., Bourbeau J. et al.* Safety of fluticasone furoate (FF), an inhaled corticosteroid in combination with vilanterol (VI), a long-acting beta agonist in management of COPD exacerbations. ERS congress abstract 2012. Abs. 2113; [http://www.ers-education.org/ersMade/abstract\\_print\\_12/main\\_frameset.htm](http://www.ers-education.org/ersMade/abstract_print_12/main_frameset.htm)
45. *Halpin D.M., Gray J., Edwards S.J. et al.* Budesonide / formoterol vs salmeterol / fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65 (7): 764–774.
46. *Sin D.D., Tashkin D., Zhang X. et al.* Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374 (9691): 712–719.
47. *Sin D., Tashkin D., Radner F. et al.* Risk of pneumonia related to budesonide use in COPD: An updated pooled analysis. ERS congress abstract 2012. Abs. 2117; [http://www.ers-education.org/ersMade/abstract\\_print\\_12/main\\_frameset.htm](http://www.ers-education.org/ersMade/abstract_print_12/main_frameset.htm)
48. *Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P.* Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029–1036.
49. *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.
50. *FitzGerald J.M., Boulet L.P., Follows R.M.* The CONCEPT trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol / fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol / budesonide in adults with persistent asthma. *Clin. Ther.* 2005; 27 (4): 393–406.
51. *Guyatt G., Cairns J., Churchill D. et al.* Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *J.A.M.A.* 1992; 268 (17): 2420–2425.
52. *Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br. Med. J.* 1996; 312 (7023): 71–72.
53. *van der Valk P., Monnikhof 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 (10):1358–1363.

**Информация об авторах**

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России, ГКБ № 23; тел.: (495) 915-59-89; e-mail: arkhipov@gmx.us  
 Архипова Дария Евгеньевна – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России, ГКБ № 23; тел.: (495) 915-59-89; e-mail: 730323@gmail.com

Поступила 05.03.14  
 © Архипов В.В., Архипова Д.Е., 2014  
**УДК 616.24-036.22**