

ВЫБОР ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ (ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И БЕТА-АГОНИСТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ) ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

С. Н. Авдеев

Показано, что долгосрочная терапия комбинацией будесонид/формотерол связана с меньшим числом умеренных и тяжелых обострений у больных хронической обструктивной болезнью легких, чем долгосрочное лечение с использованием комбинации салметерол/флутиказон.

Ключевые слова: Актуальная тема, Будесонид, Долгосрочная терапия, Ингаляционные глюкокортикостероиды, Комбинированные препараты, Обострение, Салметерол, Флутиказон, Формотерол, Хроническая обструктивная болезнь легких, Budesonides, Chronic obstructive pulmonary diseases, Combined medications, Exacerbations, Fluticasone, Formoterol, Inhalation glucocorticosteroid, Salmeterol, Budesonide, Exacerbation, Chronic obstructive pulmonary disease, Budesonides, Chronic obstructive pulmonary diseases, Exacerbations

Selection of fixed combinations (inhalation corticosteroids and beta-agonists with long-term effect) in chronic obstructive pulmonary disease

It was stated that long-term therapy with combination of budesonide/formoterol is connected with less moderate and severe exacerbations in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease, than long-term treatment using combination of salmeterol/fluticasone.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [2]. Характерной чертой течения ХОБЛ является развитие острых событий, характеризующихся ухудшением респираторных симптомов, которые выходят за рамки их ежедневных обычных колебаний, такие события называются обострениями [1]. Обострение ХОБЛ является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью [1, 3]. Обострения встречаются на любой стадии ХОБЛ, но по мере прогрессирования заболевания постепенно становятся все более частыми и тяжелыми [4, 5].

Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до несколько недель) показателей функции дыхания и газообмена [6], более быстрому прогрессированию заболевания [7], к значимому снижению качества жизни больных [8] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [3, 9]. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [10, 11]. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [12, 13]. К лекарственным препаратам, уменьшающим число обострений у пациентов с ХОБЛ, относятся длительно действующие бета₂-агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинэргические препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/ДДБА), мукоактивные препараты и ингибиторы фосфодиэстеразы-4 [1].

ИГКС являются наиболее часто используемыми противовоспалительными препаратами для терапии ХОБЛ [14]. Длительная терапия ИГКС рекомендуется пациентам с ХОБЛ с высоким риском обострений, не контролируемых применением длительно действующих бронходилататоров [1]. В то же время при ХОБЛ не рекомендуется длительная монотерапия ИГКС, поскольку она менее эффективна, чем комбинация ИГКС и ДДБА [1]. Таким образом, с точки зрения современных рекомендаций комбинированная терапия ИГКС/ДДБА в настоящее время рекомендована как основная противовоспалительная терапия ХОБЛ [15–22]. Научное обоснование комбинации ИГКС и ДДБА вытекает из комплиментарных эффектов препаратов: ИГКС повышают экспрессию гена бета₂-рецептора и уменьшают потенциал для развития десенситизации бета₂-рецептора, в то время как бета₂-агонисты активируют неактивные ГКС-рецепторы, делая их более чувствительными для стероид-зависимой активации [23].

В настоящее время во многих странах мира доступны два препарата, являющихся комбинацией ИГКС и ДДБА, — будесонид/формотерол и флутиказон/салметерол. Оба препарата снижают частоту обострений ХОБЛ и являются более эффективными в отношении данного показателя, чем каждый из соответствующих активных компонентов при приеме в виде монотерапии [15–18].

В исследовании TORCH комбинация салметерол/флутиказон снизила частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 25%, по сравнению с плацебо, и это снижение было более значимым, чем при монотерапии теми же препаратами (различие на 15% — при терапии салметеролом и на 18% — при терапии флутиказоном) [18].

Аналогичные данные были получены в исследованиях, посвященных изучению у пациентов ХОБЛ эффективности терапии будесонидом/формотеролом [15, 16]. Длительная терапия данной комбинацией позволила уменьшить число обострений ХОБЛ, в среднем, на 24% [15, 16], а число больных, которых было необходимо пролечить комбинированным препаратом для предупреждения одного обострения (англ. number needed to treat — NNT), по сравнению с плацебо, составила 2,2–2,4 пациента [24].

Эффективность и безопасность данных фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА не сравнивалась в долгосрочных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ). В популяционном, ретроспективном исследовании продолжительностью 1 год, проведенном в Канаде, было отмечено на 15% меньше обострений ХОБЛ, требующих приема оральных ГКС, в случае использования будесонида/формотерола, по сравнению с сочетанием салметерол/флутиказон [25].

Совсем недавно были опубликованы результаты ретроспективного, наблюдательного, популяционного исследования PATHOS, в котором проводилось сравнение влияния фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА — будесонида/формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) и салметерола/флутиказона (Серетид® Мультидиск®) — на число обострений у пациентов с ХОБЛ [26].

Дизайн и результаты исследования PATHOS

В исследование PATHOS были включены 76 центров Швеции (что составляло около 8% всех центров оказания первичной медицинской помощи Швеции) [26]. Данные о пациентах с ХОБЛ были получены ретроспективно из медицинских карт больных и обязательных национальных регистров Швеции. Важно отметить, что не было исходно установленных критериев исключения. Пациенты, подходящие в соответствии с критериями для сопоставления, получали терапию фиксированной комбинацией ИГКС/ДДБА

(будесонид/формотерол или салметерол/флутиказон). Пациенты наблюдались с 1999 г. до 2009 г., или до завершения терапии фиксированной комбинацией ИГКС/ДДБА, эмиграции или летального исхода. К обострениям ХОБЛ относились связанные с ХОБЛ случаи госпитализации, обращение в отделение неотложной терапии и назначение оральных ГКС или антибиотиков.

За время исследования был выявлен 21 361 пациент, который соответствовал критериям включения (диагноз ХОБЛ), из них у 9893 в медицинской карте имелись записи о назначении терапии ИГКС/ДДБА, и они подходили для парного сопоставления (7155 пациентов получали будесонид/формотерол и 2738 пациентов — салметерол/флутиказон) [26]. По результатам парного сопоставления (1:1) были получены две когорты по 2734 пациента со схожими характеристиками в каждой. После сопоставления не наблюдалось существенных различий между группами пациентов по демографическим характеристикам, спектру сопутствующих заболеваний и другим показателям. Средняя назначенная доза будесонида за период исследования составляла 568 ± 235 мкг/сутки, флутиказона — 783 ± 338 мкг/сутки. Исследование охватывало 19 170 пациенто-лет. Период последующего наблюдения составлял $3,5 \pm 2,4$ года. После сопоставления показатели частоты обострений ХОБЛ в группах приема будесонида/формотерола и салметерола/флутиказона составляли 0,80 и 1,09 на одного пациента в год соответственно (то есть на 26,6% меньше обострений (отношение рисков (ОР) 0,74, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,79; $p < 0,0001$) в группе пациентов, получавших будесонид/формотерол) [26]. Таким образом, для предотвращения одного обострения на одного пациента в год при использовании комбинации будесонид/формотерол NNT составило 3,4 пациента, по сравнению с терапией салметеролом/флутиказоном. Пациенты, у которых наблюдалось менее одного обострения в год, чаще использовали будесонид/формотерол, чем салметерол/флутиказон, в то время как пациенты, у которых наблюдалось одно или более обострений в год, чаще использовали комбинацию салметерол/флутиказон (рис.). Анализы чувствительности продемонстрировали различие в общей частоте обострений между двумя группами от 25% до 31%.

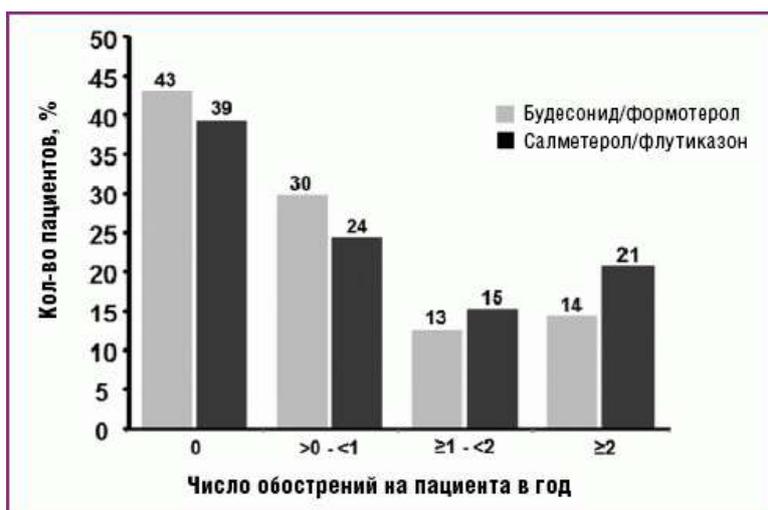


Рис. Число обострений на одного пациента в год для групп больных, получавших будесонид/формотерол или салметерол/флутиказон, за время исследования

Ежегодная частота госпитализаций, связанных с ХОБЛ, составляла 0,15 и 0,21 в группах будесонида/формотерола и салметерола/флутиказона, что соответствовало различию

29,1% между двумя группами (ОР 0,71, 95% ДИ 0,65–0,78; $p < 0,0001$). Для предотвращения одной госпитализации на одного пациента в год при использовании комбинации будесонид/формотерол NNT составило 16 пациентов, по сравнению с терапией салметеролом/флутиказоном.

В группе будесонида/формотерола больные провели в лечебном учреждении в связи с обострениями ХОБЛ на 33,7% меньше дней (0,63 дня/год), чем пациенты, получавшие салметерол/флутиказон (0,95 дня/год; ОР 0,73, 95% ДИ 0,69–0,78; $p < 0,0001$) (табл.). Кроме того, в группе будесонида/формотерола наблюдалось на 21,0% меньше обращений в отделение неотложной терапии (0,027 события на одного пациента в год) по сравнению с пациентами, получавшими салметерол/флутиказон (0,034 на одного пациента в год; ОР 0,79, 95% ДИ 0,71–0,89; $p = 0,0003$) (табл.).

Пациенты, получавшие будесонид/формотерол, принимали на 26,0% меньше курсов оральных ГКС (0,63 в сравнении с 0,85 события/год; ОР 0,74, 95% ДИ 0,68–0,81; $p < 0,0001$) и на 29,0% меньше курсов антибиотиков (0,38 в сравнении с 0,54 события/год; ОР 0,70, 95% ДИ 0,66–0,75; $p < 0,0001$) по сравнению с группой пациентов, получавших комбинацию салметерол/флутиказон (табл.).

Среди пациентов, получавших салметерол/флутиказон на момент начала исследования, за период наблюдения 13,8% перешли на терапию будесонидом/формотеролом; из тех, кто получал комбинацию будесонидом/формотеролом, 2,8% перешли на терапию салметеролом/флутиказоном.

Число пациентов, которым потребовалось использование тиаотропия бромида, помимо комбинации ИГКС/ДДБА, было на 16,0% ниже в группе будесонида/формотерола (ОР 0,84, 95% ДИ 0,79–0,89; $p < 0,0001$, по сравнению с группой салметерола/флутиказона).

Переменная (события, на одного пациента в год)	Салметерол/флутиказон (n = 2734)	Будесонид/формотерол (n = 2734)	Различие между вариантами терапии*	P-значение
	Среднее значение (95% ДИ)	Среднее значение (95% ДИ)	Отношение рисков (95% ДИ)	
Все обострения	1,09 (1,05–1,14)	0,80 (0,77–0,84)	0,74 (0,69–0,79)	< 0,0001
Госпитализации в связи с ХОБЛ	0,21 (0,20–0,23)	0,15 (0,142–0,163)	0,71 (0,65–0,78)	< 0,0001
Продолжительность госпитализации в связи с ХОБЛ, дни	0,95 (0,88–1,02)	0,63 (0,58–0,67)	0,73 (0,69–0,78)	< 0,0001
Поступления в отделение неотложной терапии	0,034 (0,031–0,037)	0,027 (0,025–0,030)	0,79 (0,71–0,89)	0,0003
Использование оральных кортикостероидов	0,85 (0,81–0,90)	0,63 (0,60–0,67)	0,74 (0,68–0,81)	< 0,0001
Использование антибиотиков	0,54 (0,52–0,57)	0,38 (0,37–0,40)	0,70 (0,66–0,75)	< 0,0001

Примечание. * Относительно комбинации флутиказон/салметерол; n — число пациентов.

Обсуждение

В настоящем наблюдательном исследовании с периодом наблюдения родолжительностью до 11 лет, в сумме составляющим более 19 000 пациентов, было продемонстрировано, что вероятность обострения ХОБЛ при приеме будесонида/формотерола была существенно ниже, чем для пациентов, получавших салметерол/флутиказон [26]. Такие показатели, как на 16–22% более редкое использование дополнительных лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ в группе пациентов, получающих комбинацию будесонид/формотерол, а также более низкая частота смены терапии с использованием сочетания будесонид/формотерол на комбинацию салметерол/флутиказон, чем в обратном направлении, указывают на то, что пациенты и лечащие врачи в целом расценивают контроль ХОБЛ как более эффективный в случае терапии с использованием комбинации будесонид/формотерол [26].

Для комбинации будесонид/формотерол характерно более быстрое наступление эффекта, чем для комбинации флутиказон/сальметерол [27], что подразумевает более быстрое облегчение симптомов ХОБЛ [28, 29]. Представляется неясным, оказывал ли этот факт влияние на приверженность пациентов к тому или иному режиму терапии в долгосрочной перспективе. Возможно, что полученное различие в исследовании PATHOS по эффективности между комбинациями будесонид/формотерол и сальметерол/флутиказон объясняется фармакологическими свойствами комбинаций, а не различиями по показателю приверженности пациентов терапии.

На эффективность использования комбинированных препаратов в условиях реальной клинической практики могут оказывать влияние такие факторы, как различия между ИГКС в отношении фармакокинетических и фармакодинамических показателей, таких как биодоступность при пероральном приеме препаратов, клиренс, объем распределения и др. [30–33]. В отличие от стерильных дыхательных путей легких здорового человека, у значительной доли больных ХОБЛ наблюдается бактериальная колонизация нижних дыхательных путей широким спектром патогенных микроорганизмов [34, 35]. Данная колонизация может выступать в качестве важного фактора воспаления дыхательных путей, оказывающего влияние на частоту обострений. Флутиказон является более активным средством, подавляющим иммунитет [36], а также более липофильным веществом из группы ИГКС, чем будесонид, что означает, что он с более высокой степенью вероятности задерживается в слизистой и жидкости эпителиальной выстилки на более продолжительное время, чем будесонид [37]. Было высказано предположение, что данные факторы оказывают влияние на более длительное подавление местного иммунитета и, таким образом, опосредуют различие показатели частоты обострений [22]. В пользу данной гипотезы можно представить информацию о том, что в когорте пациентов, получавших комбинацию будесонид/формотерол, наблюдалось на 29% меньше случаев обострений ХОБЛ, требующих терапии антибиотиками, чем в группе пациентов, получающих комбинацию сальметерол/флутиказон.

Как и в случае прочих ретроспективных наблюдательных исследований регистров, у данного исследования могут быть свои ограничения. Получение данных пациентов ограничено теми параметрами, которые записаны в базах данных. И хотя включенные пациенты были попарно сопоставлены относительно некоторого числа переменных, все равно могут присутствовать неизвестные факторы, потенциально искажающие результаты. Не во всех случаях была возможность проверить валидность и полноту данных в отношении диагнозов ХОБЛ (например, показателей функции внешнего дыхания и анамнез заболевания); также точность и степень тяжести диагноза ХОБЛ, поставленного врачом, не всегда могла быть проверена в соответствии с результатами спирометрии. Тем не менее, поскольку в исследование включена большая выборка (почти 5500 человек), представляется маловероятным, что факторы, потенциально искажающие результаты, будут различаться между когортами.

С другой стороны, несмотря на то что сегодня РКИ являются признанным инструментом доказательной медицины, их интерпретация не лишена недостатков. Так, дизайн РКИ предполагает использование строгих критериев исключения, которые могут ограничивать применимость полученных данных к условиям реальной клинической практики, в частности, в случае пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и др.). Кроме того, РКИ подразумевают проведение большего числа методов обследования и процедур оценки, чем предполагается в условиях

обычной клинической практики, что обуславливает преимущественное включение в исследование пациентов с большей приверженностью терапии (комплаентных больных). Кроме того, недостатками РКИ являются ограниченное по продолжительности время исследования [38, 39] и достаточно высокий показатель досрочного прекращения участия пациентов в исследовании, который часто превышает 30% в течение 1-го года исследования [15–18]. Наблюдательные исследования позволяют снизить уровень вероятности систематических ошибок при отсутствии возможности проведения рандомизации и более точно отражают реальную клиническую практику. Полученные в исследовании PATNOS данные в отношении терапии ХОБЛ более применимы к условиям реальной клинической практики, чем результаты контролируемых исследований. Таким образом, можно сделать вывод, что долгосрочная терапия комбинацией будесонид/формотерол связана с меньшим числом умеренных и тяжелых обострений, чем долгосрочное лечение с использованием комбинации салметерол/флутиказон.

Литература

1. 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 2013. www.goldcopd.org/.
2. 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.
3. Stanford R. H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals // *Treat Respir Med*. 2006; 5: 343–349.
4. Hurst J. R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128–1138.
5. Jenkins C. R., Celli B., Anderson J. A. et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study // *Eur Respir J*. 2012; 39: 38–45.
6. O'Donnell D. E., Parker C. M. COPD exacerbations: Pathophysiology // *Thorax*. 2006; 61: 354–361.
7. Donaldson G. C., Seemungal T. A. R., Bhowmik A., Wedzicha J. A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
8. 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; 151: 1418–1422.
9. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD // *Chest*. 2002; 121: 1449–1455.
10. Celli B. R., Barnes P. J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir J*. 2007; 29: 1224–1238.
11. Smeeth L., Thomas S. L., Hall A. J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination // *N Engl J Med*. 2004; 351: 2611–2618.
12. Seneff M. G., Wagner D. P., Wagner R. P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA*. 1995; 274: 1852–1857.
13. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure // *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997; 52: 43–47.
14. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD // *Prim Care Respir J*. 2013; 22: 92–100.

15. Calverley P. M., Boonsawat W., Cseke Z., Zhong N., Peterson S., Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur Respir J.* 2003; 22: 912–919.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Wedzicha J. A., Calverley P. M., Seemungal T. A., Hagan G., Ansari Z., Stockley R. A. 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.
20. Cazzola M., Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting b₂-agonists and corticosteroids in stable COPD // *Chest.* 2004; 126: 220–237.
21. Hanania N. A. The impact of inhaled corticosteroid and long-acting b-agonist combination therapy on outcomes in COPD // *Pulmon Pharmacol Ther.* 2008; 21: 540–550.
22. Welte T. Optimising treatment for COPD — new strategies for combination therapy // *Int J Clin Pract.* 2009; 63: 1136–1149.
23. Barnes P. J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta₂-agonists and corticosteroids // *Eur Respir J.* 2002; 19: 182–191.
24. 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.
25. 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: 1320–1328.
26. 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, Mar 15. doi: 10.1111/joim.12067.
27. Palmqvist M., Arvidsson P., Beckman O., Peterson S., Lotvall J. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers // *Pulm Pharmacol Ther.* 2001; 14: 29–34.
28. Lindberg A., Szalai Z., Pullerits T., Radeckzy 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: 732–739.
29. Partridge M. R., Schuermann W., Beckman O., Persson T., Polanowski T. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD // *Ther Adv Respir Dis.* 2009; 3: 1–11.
30. Brattsand R., Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity // *Clin Ther.* 2003; 25 Suppl C: C28–41.
31. Dalby C., Polanowski T., Larsson T., Borgstrom L., Edsbacker S., Harrison T. W. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial // *Respir Res.* 2009; 10: 104.

32. *Thorsson L., Edsbacker S., Kallen A., Lofdahl C. G.* Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler // *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 529–538.
33. *Volovitz B.* Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: a review of the evidence // *Respir Med.* 2007; 101: 685–695.
34. *Cabello H., Torres A., Celis R.* et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study // *Eur Respir J.* 1997; 10: 1137–1144.
35. *Monso E., Rosell A., Bonet G., Manterola J., Cardona P. J., Ruiz J., Morera J.* Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis // *Eur Respir J.* 1999; 13: 338–342.
36. *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: 691–699.
37. *Esmailpour N., Hogger P., Rohdewald P.* Binding of glucocorticoids to human nasal tissue in vitro // *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 122: 151–154.
38. *Calverley P. M., Spencer S., Willits L., Burge P. S., Jones P. W.* Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD // *Chest.* 2003; 124: 1350–1356.
39. *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.

***С. Н. Авдеев, доктор медицинских наук, профессор
ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва***