

ИГКС-ТЕРАПИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О. В. Жукова^{*}, А. Л. Хохлов²

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия,
ov-zhukova@mail.ru;

² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия,
al460935@yandex.ru

В статье проведена оценка влияния ИГКС-терапии на развитие внебольничной пневмонии (ВП) у пациентов с ХОБЛ на основании методик атрибутивной статистики. Полученные результаты статистических расчетов свидетельствуют о тенденции увеличения вероятности развития ВП у пациентов с ХОБЛ на фоне ИГКС-терапии. Также отмечается тенденция увеличения вероятности развития ВП у пациентов с ХОБЛ на фоне сердечно – сосудистых заболеваний. При решении вопроса об отмене ИГКС у пациентов с ХОБЛ необходимо учитывать такие клинические показатели, как частота обострений в анамнезе; показатель ОФВ1 и наличие у пациента бронхиальной астмы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ИГКС-терапия, внебольничная пневмония, фактор риска, атрибутивный риск, относительный риск, популяционный атрибутивный риск.

Согласно современным международным и отечественным клиническим рекомендациям, применение длительно действующих бронхолитических препаратов является основой базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ХОБЛ была и остается одной из ведущих проблем здравоохранения во всем мире [9, 10, 19]. Оптимизацией фармакотерапии данного хронического состояния занимаются как ученые, так и практические работники здравоохранения.

Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) или длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) назначают всем пациентам с установленным диагнозом ХОБЛ, при этом комбинации этих препаратов (ДДБА/ДДАХП) являются терапией выбора у больных с выраженными симптомами и/или частыми обострениями заболевания [1].

Добавление ИГКС к длительно действующим бронхолитическим препаратам показано при повторных обострениях ХОБЛ на фоне двойной бронходилатации, прежде всего, пациентам с наличием в анамнезе бронхиальной астмы (БА) или при повышенном содержании эозинофилов крови и/или мокроты вне обострения [1]. ИГКС при сравнении по эффективности с ДДАХП не продемонстрировали тех преимуществ,

которые наблюдались у них при сравнении с плацебо. В исследовании INSPIRE у пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением ХОБЛ и обострениями в анамнезе тиотропия бромид снижал частоту обострений не менее эффективно, чем комбинация флутиказона пропионат/салметерол, при этом частота развития пневмоний была значительно выше в группе терапии, содержащей флутиказон ($p = 0,008$) [2].

Двойная бронходилатация продемонстрировала значительные преимущества по сравнению с фиксированной комбинацией ИГКС/ДДБА. Комбинации вилантерол / умеклидиний бромид и олодатерол / тиотропий бромид также улучшали показатели легочной функции: прирост объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) составил 58 мл через 6 недель терапии и 90 мл через 12 недель терапии [3, 22]. Эффективность двойной бронходилатации по сравнению с ИГКС/ДДБА в снижении частоты обострений ХОБЛ была доказана в исследовании FLAME, в котором комбинация индакатерола и гликопиррония бромида снижала частоту обострений ХОБЛ в целом на 11 % ($p = 0,003$), а частоту среднетяжелых и тяжелых обострений на 17 % ($p < 0,001$) по сравнению с фиксированной комбинацией салметерола и флутиказона пропионата у больных с ≥ 1 обострением ХОБЛ в анамнезе.

Использование ИГКС при ХОБЛ сопровождается повышением риска развития пневмонии, остеопороза и переломов, сахарного диабета, катаракты и глаукомы, орофарингеального кандидоза и туберкулеза [13, 16]. В метаанализе 24 рандомизированных исследований, включавших 23 096 больных ХОБЛ, было выявлено, что флутиказона пропионат и будесонид на 57 % повышали риск пневмонии ($p < 0,0001$) [23]. Частое использование ИГКС пациентами, страдающими ХОБЛ, способно привести к развитию нежелательных явлений, что требует корректирования режимов использования ИГКС. При этом результаты метаанализов указывали на то, что отмена ИГКС не была связана с повышением частоты обострений ХОБЛ [15].

Повышение риска всех типов обострений при отмене ИГКС в более ранних исследованиях, вероятно, можно объяснить еще и тем, что не существовало надежной альтернативы терапии ИГКС.

В исследовании INSTEAD при переводе пациентов с нечастыми обострениями ХОБЛ с комбинации салметерол / флутиказона пропионат на ДДБА индакатерол на протяжении 26 недель не отмечалось ухудшения показателей функции легких или усиления одышки [20].

В FLASH, первом рандомизированном контролируемом исследовании по прямой замене комбинации салметерол / флутиказона пропионат на двойную бронходилатацию у больных ХОБЛ с выраженными симптомами и нечастыми обострениями, наблюдалось достоверное увеличение ОФВ₁ без ухудшения течения заболевания у пациентов, получавших комбинацию индакатерол / гликопиррония бромид [8].

В исследовании реальной клинической практики ОРТИМО отмена ИГКС при продолжении терапии длительно действующими бронхолитиками (индакатерол, тиотропия бромид, нефиксированная комбинация индакатерол / тиотропия бромид, формотерол, салметерол) у больных с нечастыми обострениями и ОФВ₁ >50 % от должного не приводила к ухудшению течения заболевания; через 6 месяцев после прекращения терапии ИГКС выраженность симптомов не нарастала, и показатели функции внешнего дыхания оставались стабильными [21].

Полученные результаты в дальнейшем были подтверждены в наблюдательном исследова-

нии CRYSTAL, которое проводилось в 23 странах Европы и включало 4 389 больных ХОБЛ среднетяжелого течения. При прямой замене ИГКС/ДДБА и монотерапии ДДБА или ДДАХП на комбинацию индакатерол / гликопиррония бромид у пациентов наблюдалось значительное улучшение показателей легочной функции и уменьшение одышки.

В наблюдательном исследовании DACCORD (регистр больных ХОБЛ в Германии) при анализе эффективности базисной терапии ХОБЛ через 2 года были получены данные, что отмена ИГКС у больных ХОБЛ на фоне двойной бронходилатации, фиксированной комбинацией индакатерол / гликопиррония бромид, не только не увеличивала, но даже снижала частоту ежегодных обострений. При этом уменьшение частоты обострений наблюдалось даже у больных, у которых исходно имелось ≥ 2 обострений ХОБЛ за предшествующий началу наблюдения год: 4,7 % относительно 9,3 %.

Отмена ИГКС у больных ХОБЛ может также способствовать уменьшению риска побочных эффектов, в частности пневмонии. В популяционном когортном исследовании, включавшем 103 386 больных ХОБЛ, при прекращении терапии ИГКС частота тяжелой пневмонии снижалась на 37 % через 3 года, причем риск пневмонии уменьшался на 20 % уже в 1-й месяц после отмены ИГКС [24].

Таким образом, благоприятные эффекты, связанные с отменой этих препаратов, могут развиваться довольно быстро. В исследовании FLAME у пациентов, которые изначально получали терапию, содержащую ИГКС, но затем были переведены на комбинацию индакатерол / гликопиррония бромид, риск развития обострений ХОБЛ был значительно более низким (относительный риск – 0,88; 95 % ДИ 0,80–0,97).

Цель работы

Оценить влияние ИГКС-терапии на развитие внебольничной пневмонии у пациентов с ХОБЛ на основании методик атрибутивной статистики.

Методика исследования

Материалами для проведения сравнительного анализа послужили данные литературных

источников в системе PubMed, посвященных результатам анализа влияния ИГКС-терапии пациентов, страдающих ХОБЛ, на развитие внебольничной пневмонии [4, 11, 25]. В качестве статистического инструмента были исполь-

зованы методики атрибутивной статистики. Основной анализ с использованием методик атрибутивной статистики является таблица сопряженности (табл. 1).

Таблица 1

Таблица сопряженности

Изучаемый ЛП	Гипотетическое состояние, к которому приводит действие изучаемого ЛП		Всего
	Да	Нет	
Есть	(a) Группа в гипотетическом состоянии <i>с воздействием</i> изучаемого ЛП	(b) Группа вне гипотетического состояния <i>с воздействием</i> изучаемого ЛП	(A) Сумма a + b
Нет	(c) Группа в гипотетическом состоянии <i>без воздействия</i> изучаемого ЛП	(d) Группа вне гипотетического состояния <i>без воздействия</i> изучаемого ЛП	(B) Сумма c + d
Всего	(C) Сумма a + c	(D) Сумма b + d	(Q) Сумма A + B или C + D

Первым этапом является расчет абсолютного риска (AP) – доля больных от общего объема группы в экспонируемой и неэкспонируемой группах (формулы 1, 2).

$$AP_{\text{Э}} = \frac{a}{A}; \quad (1)$$

$$AP_{\text{Н}} = \frac{c}{B}. \quad (2)$$

В результате расчета получены точечные оценки относительных частот развития ВП в группе риска и группе сравнения.

Точечные оценки подвержены статистической ошибкой, поэтому возможно, что в следующей выборке будут получены другие значения, поскольку рассчитываем эти частоты на основе не всей популяции, а лишь ее репрезентативной части, приблизительно отражающей свойства популяции. Поэтому далее необходимо рассчитать стандартную ошибку полученных AP, т. е. статистическую ошибку каждой из частот, которая дает представление о точности оценки. Стандартная ошибка AP экспонируемой группы или неэкспонируемой группы рассчитана по формуле (3).

$$S_{AP} = \sqrt{\frac{AP \times (1 - AP)}{n}}, \quad (3)$$

где n – объем экспонируемой или неэкспонируемой группы, т. е. A или B.

Полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке. Поэтому нужно определить на сколько существенны будут эти изменения, и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомым частот. То есть какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95 % (95 % доверительный интервал, 95 % ДИ) (формула 4).

$$ДИ_{AP} = AP \pm t \times S, \quad (4)$$

где t – критическое значение для уровня статистической значимости.

Для 95 % ДИ $t = 1,96$, S – стандартная ошибка AP.

С практической точки зрения 95 % доверительный интервал означает, что 95 % всех потенциальных выборок дадут значения частот, попадающих в полученные интервалы, и лишь в 5 % случаев значения частот выйдут за найденные пределы.

Далее определяется, насколько существенный вклад вносит фактор риска. Для этого рассчитывается атрибутивный риск (АТР), который характеризует собой именно ту часть риска (долю) развития болезни, которая связана с данным

фактором риска и объясняется им. АТР был рассчитан по формуле (5).

$$AmP = APЭ - APН = \frac{a}{c} - \frac{c}{B}. \quad (5)$$

Для расчета стандартной ошибки полученной разницы необходимо предварительно рассчитать объединенную оценку доли (формула 6).

$$F = \frac{C}{Q}. \quad (6)$$

Далее, определяли стандартную ошибку АТР по формуле (7).

$$S_{AmP} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left(\frac{1}{A} + \frac{1}{B} \right)}. \quad (7)$$

Методология оценки рисков основывается на статистических показателях (среднее, ошибка среднего, ДИ), которые, в свою очередь, базируются на теории вероятности. Поэтому, рассчитывая те или иные риски, следует говорить не об абсолютной (точной) зависимости исхода от фактора, а о степени вероятности данной зависимости.

В свою очередь, зависимость исхода от воздействующего фактора может быть резко выраженной и в этом случае статистически достоверная вероятность подобной зависимости обнаруживается при достаточно небольших выборках.

Если же зависимость исхода от воздействия фактора имеется, но слабо выражена, то для обнаружения статистически достоверной ее вероятности необходимы большие по объему выборки, порой, даже в пределах популяции (например, население конкретного региона).

Расчет относительных рисков (ОР) демонстрирует силу связи между воздействующим фактором риска и исходом. С математической точки зрения, необходимо доказать, что отношение развития события под воздействием фактора риска экспонированной и неэкспонированной группами больше 1 (формула 8).

$$OP = \frac{APЭ}{APН} = \frac{a/A}{c/B}. \quad (8)$$

Однако, поскольку речь идет о расчетах, производимых на выборке, то необходимо показать статистическую значимость полученного

результата. Для этого по формуле (9) рассчитывается стандартная ошибка ОР.

$$S_{OP} = \sqrt{\frac{1 - APЭ}{a} + \frac{1 - APН}{c}}. \quad (9)$$

По формуле (10) рассчитывается 95 % ДИ относительно гориска.

$$ДИ_{OP} = OP \pm \text{Exp} \left(\ln \frac{APЭ}{APН} \times t \times S \right). \quad (10)$$

Популяционный атрибутивный риск, ПАР (англ. population attributable risk, PAR) – абсолютная разница показателей (или риска) во всей популяции и в неэкспонированной группе. ПАР аналогичен АТР, но в отличие от последнего характеризует популяционную составляющую риска и поэтому зависит от того, насколько широко распространены факторы риска в данной популяции, ПАР варьирует в зависимости от распространенности фактора риска в популяции.

По формуле (11) вычисляем значение ПАР.

$$ПАР = \frac{C}{Q} - \frac{c}{B}. \quad (11)$$

Для расчета стандартной ошибки (формула 12) полученной разницы необходимо предварительно рассчитать объединенную оценку доли согласно формуле (6).

$$S_{ПАР} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left(\frac{1}{Q} + \frac{1}{B} \right)}, \quad (12)$$

где F – объединенная оценка доли.

По формуле (13) определяется 95 % ДИПАР.

$$ДИ_{ПАР} = ПАР \pm t \times S, \quad (13)$$

где t – критическое значение для уровня статистической значимости. Для 95 % ДИ t = 1,96, S – стандартная ошибка АР.

Результаты исследования и их обсуждение

Статистически значимыми показателями являются AmP, OP, ПАР (табл. 2).

На основе проведенного статистического анализа получено, что фактор риска (ИГКС-терапия пациентов с ХОБЛ) увеличивает вероятность возникновения события (развития ВП у пациентов с ХОБЛ) на 5,1 %. ИГКС-терапия увеличивает вероятность развития ВП у пациентов с ХОБЛ в 1,23 раза. Проведение ИГКС-терапии у пациентов с ХОБЛ увеличивает развитие ВП в целом популяции на 4,1 %. При этом на основе полу-

ченных результатов статистических расчетов можно говорить лишь о тенденции увеличения вероятности развития ВП у пациентов с ХОБЛ на фоне ИГКС-терапии, поскольку результаты не являются статистически значимыми (нижние границы 95 % ДИ АТР и ПАР являются отрицательными числами, а нижняя граница 95 % ДИ ОР меньше 1). Особенно высок риск развития пневмоний на фоне сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ) у пациентов с ХОБЛ, который увеличивается на фоне использования ИГКС [12]. Из 2440 пациентов у 475 (19,5 %) в период наблюдения была диагностирована пневмония.

Данные исследования явились основой для статистической оценки влияния сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ на развитие пневмонии (табл. 3).

Таблица 2

Результаты статистического анализа влияния ИГКС-терапии ХОБЛ на развитие пневмонии (сравнение проводилось с использованием в терапии ДДАХП)

Статистический показатель	Риск развития ВП
Атрибутивный риск	5,1 %
Доверительный интервал атрибутивного риска (95 % ДИ)	-1,4–11,6 %
Относительный риск	1,23
Доверительный интервал относительного риска (95 % ДИ)	0,17–2,28
Популяционный атрибутивный риск	4,1 %
Доверительный интервал популяционного атрибутивного риска (95 % ДИ)	-2,3–10,5 %

Таблица 3

Результаты статистического анализа влияния сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ на развитие пневмонии

Статистический показатель	ССЗ у пациентов с ХОБЛ	Характеристика статистического показателя
<i>Атрибутивный риск</i>	7,2 %	Характеризует ту часть риска (долю), которая связана с исследуемым фактором риска
<i>Доверительный интервал атрибутивного риска (95 % ДИ)</i>	3,3–11,0 %	Полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения, показатель статистически значим
<i>Относительный риск</i>	1,40	показывает силу связи между влиянием ССЗ на развитие пневмонии, то есть во сколько раз увеличивается показатель заболеваемости на фоне ССЗ у пациентов с ХОБЛ
<i>Доверительный интервал относительного риска</i>	0,34–2,46	Полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке, поэтому необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения, показатель статистически не значим, т. к. значение нижней границы доверительного интервала меньше 1
<i>Популяционный атрибутивный риск</i>	1,5 %	Аналогичен АТР, но, в отличие от последнего, характеризует популяционную составляющую риска
<i>Доверительный интервал популяционного атрибутивного риска</i>	-0,8–3,9 %	Интервал возможных значений, если для анализа будет взята другая выборка, показатель статистически не значим, т. к. значение нижней границы доверительного интервала является отрицательным числом

В связи с выше изложенным возникает вопрос о снижении дозировки или полной отмене ИГКС у определенной доли пациентов с ХОБЛ. В проводимых в последнее время исследованиях предложено учитывать три клинических параметра при решении вопроса об отмене ИГКС у пациентов с ХОБЛ:

- а) частота обострений в анамнезе;
- б) показатель ОФВ1 (более или менее 50 %);
- в) наличие у пациента БА, уровень эозинофилов в крови более 300 клеток/мкл [14] (табл. 4).

Отмена ИГКС у пациентов с ХОБЛ может быть как одномоментной, так и постепенной (табл. 5).

Таблица 4

Алгоритм отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ

ХОБЛ			
БА(-)		БА(+)	
ОФВ ₁ > 50 %		ОФВ ₁ < 50 %	Обострения за последние 3 месяца (-)
Обострения за последние 3 месяца (-)		Обострения за последние 3 месяца (+)	
Обострения за последние 3 месяца (+)		Оценка возможности отмены ИГКС	
Отмена ИГКС		Продолжение ИГКС-терапии	

Таблица 5

Отмена ИГКС

Одномоментно	Постепенно снижая дозу
Нечастые обострения ХОБЛ (стабильное состояние в последние 3 месяца)	Длительное использование ИГКС-терапии Высокие дозы ИГКС
Частые инфекционные процессы (повторяющиеся пневмонии в анамнезе, колонизация бронхиального дерева синегнойной палочкой)	В течение 4 недель снижение дозы ИГКС в комбинации с ДДБА-ДДАХП
Замена на ДДБА/ДДАХП	Замена на ДДБА/ДДАХП

GOLD сообщает, что ДДБА или ДДАХП являются предпочтительным фармакологическим вариантом терапии у большинства пациентов с ХОБЛ [9].

Снижение частоты обострений среди пациентов, принимавших ИГКС (в суточной дозе, эквивалентной ≤ 2000 мкг беклометазона), и пациентов, их не принимавших, составило 18,8 и 7,7 % соответственно [18].

Появляются исследования, демонстрирующие лучший клинический эффект схемы при добавлении ингибитора ФДЭ IV рофлумиласта [17]. Кроме того, при ретроспективном анализе данных, полученных в ходе 52-недельных исследований препарата, была выявлена корреляция между снижением частоты обострений на фоне приема рофлумиласта и количеством обострений в анамнезе пациентов. Было показано, что наличие частых обострений ХОБЛ (2 и более в течение предшествующих 12 мес.) ассоциируется с большей эффективностью препарата. Использование ингибитора ФДЭ в комбинации с бронхолитиками, как свидетельствуют результаты проведенных исследований, повышает эффективность терапии заболевания. Так, добавление рофлумиласта (500 мкг 1 раз/сут.) к тиотропиуму позволило достоверно повысить пребронходилатационный ОФВ₁ по сравнению с плацебо [22]. Использование препарата у пациентов, принимавших β_2 -агонисты длительного

действия, также сопровождалось достоверным улучшением бронхиальной проходимости и снижением частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ.

В 52-недельных исследованиях M2-124 и M2-125 пациентам на фоне терапии длительно действующими β_2 -агонистами был добавлен рофлумиласт (n = 1537) или плацебо (n = 1554). Анализ эффектов рофлумиласта в подгруппе пациентов, принимавших β_2 -агонисты длительного действия, выявил, что частота обострений снижалась у них на 21 % по сравнению с плацебо (p = 0,0011). Помимо этого, лечение рофлумиластом достоверно улучшило показатели ОФВ₁ до и после применения бронходилататора по сравнению с плацебо у всех пациентов. Частота обострений на одного пациента в год составила 1,14 с рофлумиластом и 1,37 с плацебо (снижение на 17 % [95 % ДИ 8–25], p < 0,0003) [6].

Эффекты рофлумиласта изучали в 24-недельном исследовании у пациентов с ХОБЛ. Рофлумиласт или плацебо назначались в дополнение к салметеролу (M2-127 исследование) или тиотропию бромиду (M2-128 исследование). Первичной конечной точкой было изменение ОФВ₁ [Исследования зарегистрированы ClinicalTrials.gov, номер NCT00313209 для M2-127, и NCT00424268 для M2-128]. Улучшение показателя ОФВ₁ наблюдалось уже через 4–8 недель лечения рофлумиластом (на 49 мл в группе салметерола и на

80 мл в группе тиотропия бромида) и сохранялось на всем протяжении исследования [7].

В исследованиях M2-111 и M2-112 пациентам продолжали лечение ИГКС в дозе, не превышающей эквивалент 2 000 мкг беклометазонадипропионата, если они использовали ИГКС в постоянной дозе не менее 3 месяцев до вклю-

чения в исследование. Поэтому около 60 % всех больных (1 622 пациента) одновременно с рофлумиластом принимали ИГКС [5]. При объединенном анализе данных этих исследований выяснилось, что рофлумиласт снизил частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ у пациентов, получавших ИГКС, на 18,8 % (табл. 6).

Таблица 6

Алгоритм отмены ИГКС у пациентов с ХОБЛ на фоне использования рофлумиласта

ХОБЛ			
БА(-)		БА(+)	
ОФВ1>50 %		ОФВ1<50 %	Обострения за последние 3 месяца (-)
Обострения за последние 3 месяца (-)	Обострения за последние 3 месяца (+)	Обострения за последние 3 месяца (+)	
Отмена ИГКС		ИГКС-терапия + рофлумиласт (6 мес.)	
Назначение ДДБА/ДДАХП		Продолжение ИГКС-терапии + рофлумиласт (12 мес.)	
		Назначение ДДБА/ДДАХП	
		Назначение ДДБА/ДДАХП	

Заключение

На основе проведенного статистического анализа получено, что фактор риска (ИГКС-терапия пациентов с ХОБЛ) увеличивает вероятность возникновения события (развития ВП у пациентов с ХОБЛ) на 5,1 %. ИГКС-терапия увеличивает вероятность развития ВП у пациентов с ХОБЛ в 1,23 раза. Проведение ИГКС-терапии у пациентов с ХОБЛ увеличивает развитие ВП в целом популяции на 4,1 %. При этом на основе полученных результатов статистическим расчетом можно говорить лишь о тенденции увеличения вероятности развития ВП у пациентов с ХОБЛ на фоне ИГКС-терапии, по-

скольку результаты не являются статистически значимыми (нижние границы 95 % ДИ АТР и ПАР являются отрицательными числами, а нижняя граница 95 % ДИ ОР меньше 1). Также отмечается тенденция увеличения вероятности развития ВП у пациентов с ХОБЛ на фоне сердечно-сосудистых заболеваний: АТР 7,2 % (95 % ДИ 3,3 – 11,0 %); ОР 1,40 (95 % ДИ 0,34 – 2,46); ПАР 1,5 % (95 % ДИ -0,8 – 3,9 %). При решении вопроса об отмене ИГКС у пациентов с ХОБЛ необходимо учитывать такие клинические показатели как частота обострений в анамнезе; показатель ОФВ1 (более или менее 50 %) и наличие у пациента БА.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З. Р. Айсанов, С. Н. Авдеев, В. В. Архипов [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2017. – № 27 (1). – С. 13 – 20.
2. Anzueto, A. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease – a review of clinical development / A. Anzueto, M. Miravittles. – Text (visual) : unmediated // Respir. Res. – 2020. – № 21 (1). – P. 199. doi 10.1186/s12931-020-01407-y.
3. Beeh, K. M. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via A Accuhaler® (ENERGITO® study) / K. M. Beeh, E. Derom, J. Echave-Sustaeta, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2016. – № 11. – P. 193 – 205.
4. Evaluating the risk of pneumonia with inhaled corticosteroids in COPD: Retrospective database studies have their limitations SA / J. Bourbeau, S. D. Aaron, N. C. Barnes, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Respir Med. – 2017. – № 123. – P. 94 – 97. doi:10.1016/j.rmed.2016.12.01

5. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease / P. M. Calverley, F. Sanchez-Toril, A. McIvor, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – № 176 (2). – P. 154 – 161. – doi 10.1164/rccm.200610-1563OC.
6. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials / P. M. Calverley, K. F. Rabe, U. M. Goehring, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet.* – 2009. – № 374 (9691). – P. 685 – 694.
7. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials / L. M. Fabbri, P. M. Calverley, J. L. Izquierdo-Alonso, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet.* – 2009. – № 374 (9691). – P. 695 – 703. – doi 10.1016/S0140-6736(09)61252-6.
8. Assessing direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in moderate to severe symptomatic COPD patients: the FLASH study / P. Frith, S. Ashmawi, S. Krishnamurthy, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Respirology.* – 2017. – № 22 (S3). – P. AOL011.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report); 2019. – Electronic text. – URL : <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016. – Electronic text. – URL : www.goldcopd.com.
11. Identifying the associated risks of pneumonia in COPD patients: ARCTIC an observational study. / C. Janson, G. Johansson, B. Ställberg, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Respir Res.* – 2018. – № 19 (1). – P. 172.
12. Increased risk of community-acquired pneumonia in COPD patients with comorbid cardiovascular disease / S. H. Lin, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – № 11. – P. 3051 – 3058.
13. Loke, Y. K. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies / Y. K. Loke, R. Cavallazzi, S. Singh. – Text (visual) : unmediated // *Thorax.* – 2011. – № 66 (8). – P. 699 – 708.
14. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravittles, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Respiratory Research.* – 2017. – № 18 (1). – P. 198.
15. Nadeem, N. J. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD – a systematic review and comment on trial methodology / N. J. Nadeem, S. J. Taylor, S. M. Eldridge. – Text (visual) : unmediated // *Respiratory Research.* – 2011. – № 12. – P. 107.
16. Prevalence of steroid-induced cataract and glaucoma in chronic obstructive pulmonary disease patients attending a tertiary care center in India / T. Nath, S. S. Roy, H. Kumar, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*. – 2017. – № 6 (1). – P. 28 – 32.
17. Effects of roflumilast in COPD patients receiving inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist fixed-dose combination: RE(2)SPOND rationale and study design / S. I. Rennard, F. J. Martinez, K. F. Rabe, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – № 11. – P. 1921 – 1928.
18. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD / S. I. Rennard, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12. – P. 18.
19. Rosenberg, S. R. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Morbidity, Mortality, and Risk Factors / S. R. Rosenberg, R. Kalhan, D. M. Mannino. – Text (visual) : unmediated // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – № 36 (4). – P. 457 – 469. doi 10.1055/s-0035-1555607.
20. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD / A. Rossi, T. van der Molen, R. del Olmo [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *The Europ. Respir. J.* – 2014. – № 44 (6). – P. 1548 – 1556.
21. Rossi, A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO) / A. Rossi, M. Guerriero, A. Corrado. – Text (visual) : unmediated ; OPTIMO/AIPO Study Group. // *Respiratory Research* – 2014. – Jul 15. – P. 77.
22. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial / D. Singh, S. Worsley, C. Q. Zhu, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2015. – № 15. – P. 91.
23. Singh, S. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / S. Singh, A. V. Amin, Y. K. Loke. – Text (visual) : unmediated // *Archives of Internal Medicine.* – 2009. – № 169 (3). – P. 219 – 229.
24. Suissa, S. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia / S. Suissa, J. Coulombe P. Ernst. – Text (visual) : unmediated // *Chest.* – 2015. – № 148 (5). – P. 1177 – 1183.
25. Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched-subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial / D. P. Tashkin, M. Miravittles, B. R. Celli, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Respir Res.* – 2018. – № 19 (1). – P. 196. doi:10.1186/s12931-018-0874-0.