

З.Р.Айсанов, Е.Н.Калманова

Результаты исследования TORCH: новая эпоха в терапии ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

Z.R.Aisanov, E.N.Kalmanova

Results of the TORCH trial: a new era in the therapy of COPD

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. В последние годы смертность от ХОБЛ, в отличие от других наиболее распространенных заболеваний, стремительно растет [1, 2], и снижение ее уровня при этом заболевании становится одной из главных задач здравоохранения во всем мире.

Накопилось достаточно данных о возможности изменения прогрессирующего характера ХОБЛ. Прекращение курения замедляет постепенное ухудшение функции легких при ХОБЛ [3]. Длительная оксигенотерапия удлиняет срок жизни больных с гипоксией [4], а резекция части легкого — срок жизни пациентов с преимущественной эмфиземой верхней доли легкого и ограниченными физическими возможностями [5]. Результаты некоторых недавно проведенных исследований позволяют предположить, что применение ингаляционных кортикостероидов (иКС) изолированно или в комбинации с длительно действующими β -агонистами (ДДБА) также может снижать смертность больных ХОБЛ [6, 7].

В исследовании ISOLDE (*Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study*) смертность пациентов (дата и причина смерти) отслеживалась даже в случае преждевременного отказа от участия [8]. При дополнительном (апостериорном) анализе было установлено, что среди таких больных смертность от основных причин была выше в сравнении с пациентами, участвовавшими в исследовании вплоть до его окончания. Кроме того, пациенты, получавшие флутиказона пропионат (ФП), умирали несколько позже в сравнении с применявшими плацебо ($p = 0,069$). Поскольку после прекращения участия в исследовании пациентам назначались другие препараты, взаимосвязь между терапией ФП и снижением смертности не могла быть подтверждена.

Возможное долгосрочное влияние иКС и ДДБА на смертность больных изучалось в нескольких недавно проведенных фармакоэпидемиологических исследованиях. Анализ крупной базы данных по лечению больных ХОБЛ пожилого возраста, проведенный в Канаде [9], показал, что результаты значительно улучшаются при назначении иКС вскоре после госпитализации по поводу ХОБЛ.

Ретроспективное исследование с периодом анализа 3 года, проведенное в когорте пациентов из ба-

зы данных общей практики Великобритании с 1990 г. по 1999 г., позволило сделать вывод, что регулярное использование ФП (в качестве монотерапии или в сочетании с сальметеролом — САЛ) ассоциировано со значительным снижением смертности [7].

Результаты этих исследований свидетельствуют, что уровень выживаемости у пациентов с ХОБЛ может быть значительно выше при регулярной терапии иКС, при этом эффект становится еще более значимым при комбинированном использовании иКС и ДДБА. Именно благодаря этим результатам появилась гипотеза, для проверки которой было специально разработано исследование TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*) — рандомизированное плацебо-контролируемое исследование влияния фиксированной комбинации САЛ / ФП на смертность от любых причин у пациентов с ХОБЛ.

Цель и основные критерии эффективности

Основной целью исследования TORCH явилось определение возможности существенного снижения общей смертности больных ХОБЛ при применении САЛ / ФП по сравнению с плацебо, а основным показателем эффективности [10] было изменение общей смертности в течение трех лет при применении САЛ / ФП 50 / 500 мкг дважды в день в сравнении с плацебо у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

Общая смертность (или смертность от любых причин) при ХОБЛ была выбрана в качестве основного показателя эффективности в связи с тем, что уровень смертности от одной причины может снижаться, в то время как от другой — увеличиваться. Это более строгий показатель эффективности по сравнению с оценкой смертности от какой-либо конкретной причины. ХОБЛ является заболеванием с многокомпонентной патофизиологией, при этом пациенты могут умирать от рака, болезней сердца, инсультов [9]. Кроме того, показатель общей смертности (от любых причин) не зависит от особенностей кодирования причины смерти, которое может отличаться в разных странах и создавать сложности в унификации выявления истинной причины смерти (произошла ли она из-за ХОБЛ, или ХОБЛ была лишь сопутствующим заболеванием).

В целях оценки выживаемости пациенты, даже преждевременно прекратившие участие в лечебном периоде, регулярно наблюдались до окончания трех лет после рандомизации.

В качестве дополнительных показателей эффективности в исследовании TORCH были выбраны:

- частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ;
- качество жизни по данным вопросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ), определявшееся с интервалами в 24 нед.

При проведении исследования дополнительно оценивались следующие показатели:

- смертность от конкретных причин (включая ХОБЛ);
- объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), измеренный после теста на обратимость с применением бронхолитика;
- количество пациентов, прекративших прием исследуемого препарата;
- частота обострений, требовавших применения системных кортикостероидов или госпитализации.

Дизайн и масштабы исследования

Исследование TORCH было международным, мультицентровым, рандомизированным плацебо-контролируемым и проводилось в параллельных группах с продолжительностью лечебного периода 3 года [10]. В него были включены пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ в возрасте 40–80 лет, с подтвержденным клиническим диагнозом ХОБЛ, анамнезом курения ≥ 10 пачек-лет, исходным значением ОФВ₁ до применения бронходилататора < 60 %_{долж.}, обратимостью обструкции < 10 %_{долж.} и отношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ ≤ 70 %.

Дизайн исследования включал вводный период (2 нед.), лечебный период (3 года) и двухнедельный период последующего наблюдения (рис. 1).

Пациенты случайным образом (рандомизированно) распределялись в одну по четырем фармакотерапевтическим группам, которые получали при помощи ингалятора Мультидиск два раза в день следующие препараты: сальметерол (САЛ — ДДБА) в дозе 500 мкг, флутиказона пропионат (ФП — иКС) в дозе 500 мкг, комбинированный препарат сальметерола и флутиказона пропионата (САЛ / ФП — 50 / 500 мкг) и плацебо.



Рис. 1. Дизайн исследования выживаемости TORCH

Из препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, были разрешены к применению теофиллины (быстрого и медленного высвобождения), короткодействующие антихолинергические препараты и β_2 -агонисты. Сальбутамол — β_2 -агонист короткого действия использовался как средство симптоматической терапии на протяжении всего исследования. Разрешалось также использовать медикаментозные средства для облегчения отказа от курения и любые препараты для лечения всех заболеваний, кроме ХОБЛ.

Применение иКС и длительно действующих бронходилататоров, включая ДДБА и длительно действующие антихолинергические препараты, прекращалось в момент 1-го визита (до начала вводного периода). Пациентов просили не использовать эти препараты в течение лечебного периода. Не допускалась длительная терапия (непрерывное применение на протяжении более 6 нед.) системными кортикостероидами (СКС). Однако при необходимости пациенты могли получать короткие курсы СКС для терапии обострений. При этом курсы СКС, разделенные периодом времени менее 7 дней, расценивались как непрерывное применение.

В течение исследования пациенты должны были предпринять 16 визитов в исследовательский центр с интервалом в 3 мес. (включая вводный период и период последующего наблюдения — 2 нед.). Допускались изменения терапии ХОБЛ (например, для лечения обострений).

Анамнез (статус) курения на момент включения в исследование (курит пациент в настоящее время или курил в прошлом, т. е. бросил курить, по крайней мере, за 6 мес. до 1-го визита) использовался для стратификации пациентов и равномерного распределения курящих и некурящих между фармакотерапевтическими группами.

Популяция пациентов

В исследование были включены пациенты, имевшие средний возраст около 65 лет, у которых исходное среднее значение ОФВ₁ после применения бронходилататора составило 44 %_{долж.}, обратимость обструкции по изменению ОФВ₁ после ингаляции сальбутамола — 3,7 %_{долж.} (10 % от ОФВ₁, определенного до ингаляции сальбутамола). Среди участников 76 % были мужчинами и 43 % — курящими.

Особенности статистического анализа

Определение статистической мощности исследования TORCH было основано на результатах исследования ISOLDE и предполагаемой смертности от ХОБЛ, составлявшей 17 % в течение трех лет. Главным показателем эффективности — различие периода времени до смертельного исхода от любой причины анализировался при помощи логарифмического рангового теста, или логрангового теста (*log-rank test*), со стратификацией по статусу курения и был представлен в виде отношения рисков. Основным показателем эффективности оценивался путем распределения их

в сравниваемые группы в зависимости от результатов рандомизации и вне зависимости от возможного преждевременного исключения и применявшейся после этого терапии. Таким образом, данные пациентов, рандомизированных в группу плацебо и в случае преждевременного исключения из исследования начавших применять любую другую терапию, включая САЛ / ФП, анализировались в группе плацебо.

Два промежуточных анализа смертности от любых причин (первый после 358 смертельных исходов и второй — примерно посередине между первым промежуточным и финальным анализом, т. е. после 680 смертельных исходов) проводились с целью получения своевременных данных в поддержку того, что комбинированная терапия существенно превосходит по эффективности плацебо или какой-либо из изучавшихся режимов фармакотерапии небезопасен для пациентов. Однако со статистической точки зрения каждый такой промежуточный анализ повышал вероятность ложного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий, т. е. получения положительного результата при его фактическом отсутствии.

Обсуждение результатов исследования

Причины недооценки эффективности

Обсуждая результаты, необходимо подчеркнуть, что существует целый ряд аспектов исследования, относящихся, прежде всего, к дизайну, вследствие которых была занижена или недооценена эффективность комбинации САЛ / ФП в отношении основного критерия эффективности — показателя общей смертности. Хотя крупные рандомизированные контролируемые исследования позволяют избежать большинства систематических ошибок, присущих фармакоэпидемиологическим исследованиям, однако они не лишены риска искажения результатов из-за наличия систематических ошибок другого рода.

"Разбавление" эффекта

Основной из таких ошибок является риск "разбавления" эффекта из-за различия частоты исключения из исследования больных разных групп. В исследованиях ISOLDE [11], а также в других проектах по изучению применения ИКС и ДДБА [12, 13], в которых участвовали еще более тяжелые больные ХОБЛ, частота исключения пациентов, получавших плацебо, была значительно выше, чем при применении активных препаратов. Поскольку все активные препараты могут ослаблять симптомы и проявления обострений (а, следовательно, и способствовать участию больных в исследовании), риск так называемого "разбавления" эффекта из-за различия частоты исключения пациентов представляется вполне реальным.

Интерпретируя результаты исследования TORCH, необходимо подчеркнуть, что его по-настоящему сильной стороной является тщательная регистрация причин смертельных исходов (рис. 2). В то

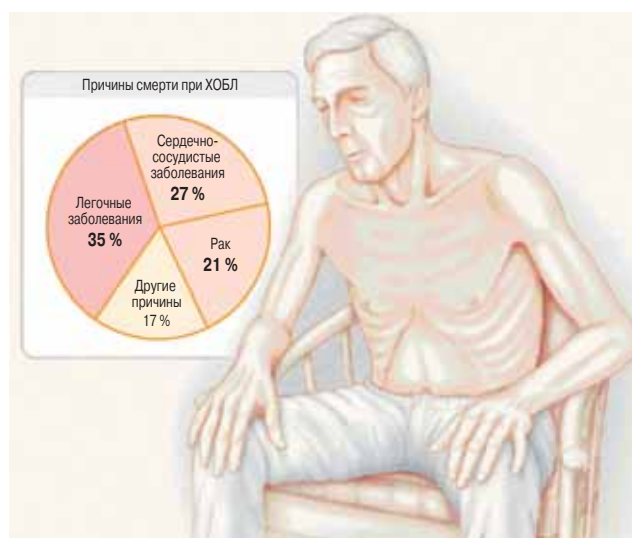


Рис. 2. Причины смерти пациентов с ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ причиной смерти могут стать многие заболевания, что отчасти обусловлено тесной взаимосвязью ХОБЛ и курения сигарет. В исследовании TORCH 35 % смертельных исходов были расценены как связанные с легочными причинами, 27 % — с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 21 % — с раком. Десять процентов были отнесены к другим причинам, при этом в 7 % случаев комитет клинических исходов не смог установить основную причину смерти.

же время не удалось избежать тех недостатков, которые были свойственны и исследованию ISOLDE. Например, разные терапевтические режимы приводят к неравномерному выбыванию пациентов из групп. Это создает условия для получения искаженных результатов: более 40 % больных, включенных в исследование, преждевременно прекратили участие в нем. Поскольку у всех этих пациентов течение заболевания было достаточно тяжелым и существовали показания к назначению лекарственных препаратов, можно предположить, что некоторые больные ощутили, что симптомы становятся все более трудно переносимыми (например, на фоне терапии плацебо) и прекратили участие в исследовании, чтобы получить более эффективную терапию. Этого недостатка дизайна можно было бы избежать, если бы основное сравнение проводилось между группами комбинированной терапии и монотерапии ДДБА (а не плацебо).

Использование в дизайне группы плацебо также повлияло и на формирование общей популяции пациентов — участников исследования. Была возможной перспектива оказаться в группе плацебо на 3 года, что могло оттолкнуть от участия в исследовании больных с наиболее тяжелым течением ХОБЛ, которые, как известно, имеют частые обострения, ассоциированные с высоким риском смерти. По-видимому, именно эти факторы и стали причиной более низких показателей смертности в группе плацебо по сравнению с ожидаемыми.

Преждевременное прекращение участия в исследовании

Пациенты, получавшие комбинированный препарат, имели значительно большую вероятность участвовать в исследовании на всем его протяжении по сравнению с больными других фармакотерапевти-

ческих групп. В группе САЛ / ФП 34 % пациентов прекратили прием исследуемого препарата до истечения 3 лет после рандомизации в сравнении с 44 % больных группы плацебо ($p < 0,001$ vs САЛ / ФП; показатели в группах САЛ и ФП составили 36 % и 38 % соответственно, $p < 0,05$ vs САЛ / ФП) [14].

Различные темпы выбывания из исследования могли повлиять на результаты оценки как основного, так и дополнительных показателей эффективности. Пациенты, преждевременно закончившие участие в лечебном периоде исследования, могли затем использовать любой другой препарат (в том числе и комбинированный препарат САЛ / ФП). Такие больные в соответствии с особенностями анализа ИТТ (*intention-to-treat*), т. е. анализа с учетом назначенной терапии, когда выбывшие попрежнему анализируются в составе группы, продолжали наблюдаться до окончания 3 лет после рандомизации. Полученные в этот период данные включались в анализ смертности согласно группе рандомизации, но вне зависимости от того, какой препарат получал пациент после преждевременного прекращения участия в исследовании. Использование такого подхода могло привести к переоценке эффекта плацебо и недооценке преимуществ комбинированной терапии.

Дополнительные показатели эффективности (обострения, качество жизни, функция легких) оценивались только в течение времени, когда пациенты получали исследуемые препараты. Пациенты группы плацебо, продолжавшие оставаться в исследовании, по всей вероятности, имели несколько более легкое течение ХОБЛ в сравнении с преждевременно исключенными. Это также создавало возможность переоценки эффектов плацебо и недооценки преимуществ комбинированной терапии.

Уровень статистической и клинической значимости

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

Тем не менее при интерпретации результатов исследования TORCH необходимо учитывать ряд важных факторов. Прежде всего, это выбор и интерпретация значений $p \leq 0,05$ как статистически значимых в клинических исследованиях. Эта пороговая величина является произвольно выбранной, и ведущие специалисты в области статистики сходятся во мнении, что не совсем корректно по-разному интерпретировать результаты, например при $p = 0,045$ или $p = 0,055$ [15–17].

Значение p — это вероятность того, что полученный результат абсолютно случаен и между изучаемыми подходами нет различий (значение p представляет собой вероятность получения положительного

результата в случае верности нулевой гипотезы). В исследовании TORCH нулевая гипотеза предполагала отсутствие различий между плацебо и САЛ / ФП в отношении смертности от любых причин в течение 3 лет. Величина p , меньшая или равная заданному уровню альфа-ошибки (обычно 0,05), свидетельствует о статистической значимости полученного различия (альфа-ошибка — это вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий), но не несет информации о клинической значимости различия. Уровень значимости в отношении различий в смертности от любых причин между группами Серетиды и плацебо составил 0,052. Это тоже достаточно низкий уровень вероятности нулевой гипотезы, при котором отсутствие различия между группами может наблюдаться только в 52 из 1000 случаев. Таким образом, нельзя рассматривать значение $p = 0,052$ как свидетельствующее об отсутствии клинически значимого различия и менее достоверное в сравнении, например, с $p = 0,048$.

Несмотря на то, что в исследовании TORCH установленное преимущество САЛ / ФП перед плацебо в отношении снижения смертности не достигло формально определенного уровня статистической значимости, выраженность эффекта комбинированного препарата (17,5%-ное снижение риска смерти от любой причины в любое время в течение 3 лет) является клинически значимой и сопоставима с результатами, на основании которых делалось заключение о доказанной эффективности статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при сердечно-сосудистых заболеваниях и отказе от курения при ХОБЛ [18–20].

Расчет мощности в исследовании TORCH был основан на показателях смертности в группе плацебо, полученных в исследовании ISOLDE, в котором в течение 3 лет сравнивалась эффективность ФП и плацебо [8, 11]. Предполагалось, что смертность в группе плацебо составит 17 % в течение 3 лет, однако в действительности этот показатель оказался равен 15,2 %. Это повлияло на мощность исследования и снизило вероятность получения достоверных различий смертности от любых причин в группах САЛ / ФП и плацебо.

Дополнительные показатели эффективности

Обострения ХОБЛ

Применение САЛ / ФП сопровождалось меньшей частотой среднетяжелых и тяжелых обострений в сравнении с плацебо (на 25 %, $p < 0,001$), САЛ (на 12 %; $p = 0,002$) и ФП (на 9 %, $p = 0,024$). Кроме того, использование отдельных компонентов также приводило к значительному снижению частоты обострений в сравнении с плацебо (САЛ — на 15 %, $p < 0,001$ и ФП — на 18 %, $p < 0,001$).

При использовании комбинированного препарата отмечалось достоверное снижение показателя частоты обострений, требовавших назначения СКС,

в сравнении с применением плацебо (на 43 %, $p < 0,001$), САЛ (на 29 %, $p < 0,001$) и ФП (на 13 %, $p = 0,017$), а также снижение на 17 % частоты тяжелых обострений (требовавших госпитализации) в сравнении с использованием плацебо ($p = 0,028$).

Показатель количества пациентов, которых необходимо лечить (*number needed to treat* — NNT) комбинированным препаратом в течение одного года для предотвращения одного обострения или для предотвращения одной госпитализации в сравнении с плацебо, составил 4 и 32 соответственно.

Установленное в исследовании TORCH превосходство комбинированной терапии над плацебо полностью согласуется с данными исследования TRISTAN, в котором было показано похожее снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений и обострений, требовавших применения СКС [12]. Тем не менее, благодаря большому количеству включенных пациентов, исследование TORCH стало первым, в котором было убедительно показано превосходство САЛ / ФП над отдельными компонентами в отношении частоты обострений у пациентов с $ОФВ_1 < 60$ %.

Качество жизни

На протяжении всего исследования среднее улучшение суммарного балла SGRQ в группе получавших комбинированный препарат составило: $-3,1$ балла в сравнении с плацебо ($p < 0,001$), $-2,2$ балла в сравнении с САЛ ($p < 0,001$), $-1,2$ балла в сравнении с ФП ($p = 0,017$). Таким образом, комбинация САЛ / ФП была значительно эффективнее в сравнении с плацебо и отдельными компонентами с позиции улучшения и сохранения. К окончанию 3 лет лечебного периода в группе использовавших САЛ / ФП значение SGRQ не увеличилось до уровня исходного показателя.

В соответствии с полученными данными в течение 3-летнего лечебного периода клинически значимое улучшение SGRQ (на 4 балла) ни в одной группе не наблюдалось. Однако после одного года терапии пациенты, использовавшие САЛ/ФП, демонстрировали улучшение суммарного балла SGRQ, составившее 4 балла. Это была единственная группа, где такое изменение было установлено. Данный парадокс объясняется тем, что до окончания лечебного периода в группе плацебо оставались только наиболее сохранные пациенты, исходно имевшие лучшее качество жизни, что, несомненно, снизило выраженность различий между группами САЛ / ФП и плацебо.

Так как ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, которое характеризуется ухудшением качества жизни с течением времени, результаты исследования TORCH, полученные в группе САЛ / ФП, в которой значение SGRQ не увеличилось до уровня исходного показателя через 3 года терапии (и было значительно меньше в сравнении со всеми другими фармакотерапевтическими группами), представляются очень важными.

Динамика изменений легочной функции

Применение фиксированной комбинации САЛ / ФП сопровождалось значительным увеличением показателя $ОФВ_1$ (соответственно на 92, 50 и 44 мл больше по сравнению с использованием плацебо, САЛ и ФП; $p < 0,001$ для всех сравниваемых групп), измеренного после проведения теста на обратимость с бронходилататором. Эти данные являются очень важными при заболевании, одной из главных характеристик которого является прогрессирующее снижение функции легких.

Нежелательные явления при комбинированной терапии

Среди нежелательных явлений особый интерес представляют пневмонии, поскольку ранее полученные данные позволяли предполагать больший риск их развития при применении ИКС.

Вероятность развития пневмонии (документируемой как нежелательное явление или серьезное нежелательное явление) в течение 3 лет была выше у пациентов, получавших САЛ / ФП или ФП (19,6 % и 18,3 % соответственно, в группе плацебо — 12,3 %; $p < 0,001$).

Однако пневмонии регистрировались только по сообщениям исследователей о развитии пневмоний как нежелательных явлений. В протоколе исследования не было заранее сформулированного определения пневмоний, таким образом, для подтверждения диагноза не требовалась рентгенологическая и бактериологическая верификация.

Вместе с тем полученные данные свидетельствуют о том, что при использовании ФП и САЛ / ФП риск смерти из-за пневмоний не повышается, хотя количество таких исходов было незначительным. Согласно заключению комитета клинических исходов в группе САЛ / ФП было зарегистрировано 8 случаев смерти из-за пневмонии, в группе САЛ — 9, в группе ФП — 13, в группе плацебо — 7.

Показанное в исследовании TORCH увеличение частоты пневмоний среди пациентов, получавших комбинированный препарат или ИКС, не является единственным. В резюме характеристик препарата (SPC) Симбикорт, утвержденном в странах ЕС [21], в разделе "Нежелательные эффекты" указано, что в исследовании EUROSCOP (сравнение применения будесонида 400 мкг дважды в день и плацебо в течение более 3 лет) при применении будесонида частота пневмоний составила 6 %, в то время как при использовании плацебо — 3 % ($p < 0,01$), что соответствует вдвое большему риску развития этого нежелательного явления при терапии ИКС.

Принимая во внимание то, что в большинстве случаев пневмонии успешно излечивались, а их развитие не сопровождалось увеличением смертности из-за пневмоний в группе получавших комбинированный препарат, можно утверждать, что САЛ / ФП 50 / 500 мкг дважды в день имеет благоприятное отношение "риск—польза" у пациентов с ХОБЛ.

Заключение

Исследование TORCH стало первым мегапроектом, установившим новые стандарты проведения клинических исследований при ХОБЛ, в котором в течение длительного периода оценивалось влияние фармакотерапии на смертность при ХОБЛ — единственном заболевании, распространенность которого в последнее время возрастает.

Несмотря на то, что в TORCH выявленное преимущество комбинированной терапии перед плацебо в отношении снижения смертности не достигло формального уровня статистической значимости, выраженность эффекта комбинированного препарата является значимой для клинической практики и сопоставима с результатами тех исследований, на основании которых делается заключение об эффективности таких методов, как применение статинов при ИБС и отказ от курения при ХОБЛ.

Комбинированная терапия продемонстрировала большую эффективность, чем ИКС и ДДБА по отдельности, и плацебо в отношении дополнительных показателей эффективности, таких как частота обострений, качество жизни и легочная функция. Серетид является единственным на сегодняшний день комбинированным препаратом, применение которого сопровождается значительно более низкой частотой среднетяжелых / тяжелых обострений и обострений, требующих применения СКС, по сравнению с монотерапией ДДБА и монотерапией ИКС.

Использование фиксированной комбинации САЛ / ФП может сопровождаться большим количеством пневмоний, но не приводит к росту смертности из-за этого заболевания и подтверждает благоприятное отношение "польза—риск".

Результаты, полученные в ходе исследования TORCH, в ближайшие годы будут играть важнейшую роль в развитии концепции комбинированной терапии и во многом определять дальнейшую стратегию исследований терапевтической эффективности различных вмешательств при ХОБЛ.

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease home page. (Accessed February 1, 2007, at www.goldcopd.org.)
2. Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *J. A. M. A.* 2005; 294: 1255–1259.
3. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P., for the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.
4. Crockett A.J., Cranston J.M., Moss J.R., Alpers J.H. Survival on long-term oxygen therapy in chronic airflow limitation: from evidence to outcomes in the routine clinical setting. *Intern. Med. J.* 2001; 31: 448–454.
5. Fishman A., Martinez F., Naunheim K. et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A random-

ized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2059–2073.

6. Sin D., Tu J. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 580–584.
7. Soriano J.B., Vestbo J., Pride N.B. et al. Survival in COPD patients after use of salmeterol and/or fluticasone propionate in general practice. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 819–825.
8. Waterhouse J.C., Fishwick D., Anderson J.A. et al. What caused death in the ISOLDE study? *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (suppl. 30): 387s.
9. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (6): 1245–57.
10. Vestbo J., TORCH Study Group. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 206–210.
11. Burge P., Calverley P., Jones P. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Brit. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
12. Calverley P.M.A., 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.
13. 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.
14. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. for the TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789 & Online Supplements.
15. Altman D.G. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1991.
16. Pocock S.J. Clinical trials. London John: Wiley and Sons; 1984; 205.
17. Shakespeare T.P., Gebski V.J., Veness M.J., Simes J. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves and risk-benefit contours. *Lancet* 2001; 357: 1349–1353.
18. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
19. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–1581.
20. Wilt T.J., Bloomfield H.E., MacDonald R. et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1427–1436.
21. http://www.lakemedelsverket.se/upload/SPC_PIL/Pdf/enhumspc/Symbicort%20forte%20Turbuhaler%20inhalation%20powder%20ENG.pdf

Поступила 20.07.07

© Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., 2007

УДК 616.24-036.12-085