

## Ингаляционные кортикостероиды и $\beta$ -агонисты пролонгированного действия в лечении хронического обструктивного заболевания легких

В лечении пациентов с среднетяжелым и тяжелым хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в качестве поддерживающей терапии могут использоваться  $\beta_2$ -агонисты длительного действия (БАДД) и ингаляционные кортикостероиды (ИКС). Несмотря на то что БАДД и ИКС часто входят в состав комбинированных ингаляторов, значимость монотерапии этими лекарственными средствами в лечении ХОЗЛ остается до конца не изученной.

5 октября представители Кокрановского сотрудничества опубликовали новый систематический обзор, посвященный сравнению влияния ИКС и БАДД на клинические исходы у пациентов со стабильным течением ХОЗЛ.

Ученые использовали данные специализированного регистра исследований Кокрановской группы по изучению заболеваний дыхательных путей (Cochrane Airways Group) для отбора рандомизированных контролируемых испытаний, в которых сравнивалась эффективность ИКС и БАДД в лечении пациентов со стабильным течением ХОЗЛ. Авторы систематического обзора проанализировали результаты 7 исследований (n=5997), в которых длительность наблюдения за пациентами колебалась от 6 мес до 3 лет. Во всех испытаниях сравнивалась эффективность комбинации ИКС/БАДД с соответствующим показателем монотерапии ИКС и БАДД. S. Spencer и соавт. подчеркнули, что в 4 исследованиях для проведения монотерапии использовали флутиказон и сальметерол, в остальных применяли будесонид и формотерол.

Представители Кокрановской группы отметили отсутствие достоверных различий в достижении таких первичных конечных точек, как количество пациентов, перенесших обострение заболевания (отношение шансов (ОШ) 1,22), частота обострений (относительный риск (ОР) 0,96) при приеме ИКС и БАДД. Распространенность пневмонии (комбинированная первичная конечная точка) была значительно выше у больных, принимавших ИКС, по сравнению с таковой у пациентов, получавших БАДД (пневмония была расценена как нежелательное явление: ОШ 1,38; пневмония классифицирована как серьезное нежелательное явление: ОШ по методу Пето 1,48).

Проанализировав вторичные конечные точки, ученые отметили недостоверное увеличение показателей летальности среди больных, получавших ИКС, по сравнению с соответствующим показателем в группе пациентов, принимавших БАДД (ОШ по методу Пето 1,17; 95% ДИ 0,97-1,42). В группе приема БАДД исследователи отметили более значимое улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) до применения бронходилататора, чем в группе приема ИКС (средние различия 18,99 мл). Качество жизни у пациентов, принимавших ИКС, повышалось быстрее и более значимо, чем у больных, получавших БАДД (средние различия по респираторному опроснику Больницы св. Георгия -0,74); в обоих случаях отмеченные различия были достоверными, но небольшими по величине. Эксперты Кокрановской группы не зафиксировали достоверных различий в количестве госпитализаций, обусловленных обострением заболевания, значениях пиковой скорости выдоха, выраженности одышки, тяжести клинических симптомов, частоте использования препаратов «скорой помощи», развитии нежелательных явлений, а также в частоте прекращения участия в исследовании при приеме ИКС и БАДД.

Таким образом, рандомизированные контролируемые исследования убедительно показали эффективность монотерапии как БАДД, так и ИКС в лечении ХОЗЛ. Терапия БАДД и ИКС оказывает сопоставимое влияние на большинство конечных точек, в том числе на частоту обострений заболевания и показатели летальности. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что БАДД имеют небольшое преимущество над ИКС в улучшении функции легких у больных ХОЗЛ. С другой стороны, ИКС превосходят БАДД в улучшении качества жизни, но при этом увеличивают риск развития пневмонии. Систематический обзор, выполненный экспертами Кокрановского сотрудничества, поддерживает положения действующих руководств по лечению ХОЗЛ, предусматривающих назначение БАДД в качестве первой линии терапии, а регулярный прием ИКС – как дополнительное лечение для больных ХОЗЛ с частыми обострениями заболевания.

Spencer S. et al.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD007033.pub2

## Длительность кортикостероидной терапии при лечении обострений ХОЗЛ

Действующие руководства предусматривают возможность назначения системных кортикостероидов при обострении ХОЗЛ на протяжении 7-14 дней. Известно, что прием системных кортикостероидов интермиттирующими курсами может провоцировать развитие различных нежелательных явлений, в том числе остеопороза, гипергликемии, мышечной слабости, тогда как кратковременная терапия кортикостероидами редко сопровождается возникновением побочных явлений.

Эксперты Кокрановской группы по изучению заболеваний дыхательных путей опубликовали результаты систематического обзора, посвященного оценке

эффективности кратковременной ( $\leq 7$  дней) и пролонгированной ( $> 7$  дней) терапии обострений ХОЗЛ при помощи системных кортикостероидов.

J. Walters и соавт. провели поиск рандомизированных контролируемых испытаний в электронных базах данных MEDLINE (с 1950 г. по октябрь 2010 г.), EMBASE (с 1980 г. по октябрь 2010 г.), Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований (по апрель 2011 г.), регистре исследований Кокрановской группы по изучению заболеваний дыхательных путей (по апрель 2011 г.). В систематический обзор включали испытания, в которых сравнивалась эффективность различных режимов терапии системными кортикостероидами ( $\leq 7$  дней или  $> 7$  дней). Исследователи отобрали 7 рандомизированных контролируемых исследований (n=288), при этом результаты 2 испытаний были опубликованы в виде полнотекстовых статей, данные 5 – в виде абстрактов.

Длительность кратковременной терапии системными кортикостероидами варьировала от 3 до 7 дней, тогда как курс пролонгированной терапии колебался от 10 до 15 дней. В 5 исследованиях пациентам рекомендовали принимать преднизолон перорально (в 4 испытаниях преднизолон назначали в суточной дозе 30 мг, в 1 работе предусматривалось постепенное снижение дозы преднизолона), в 2 испытаниях кортикостероиды вводили внутривенно. Средний возраст пациентов, принявших участие в исследованиях, колебался от 64 до 73 лет. Первичными конечными точками являлись эффективность терапии и показатель ОФВ<sub>1</sub>.

Оказалось, что длительность терапии кортикостероидами не влияла на эффективность лечения; широкий доверительный интервал не позволил авторам систематического обзора сделать однозначный вывод об эквивалентности использованных схем: ОШ 0,94 (данные 3 исследований; n=158). Показатели ОФВ<sub>1</sub> достоверно не отличались при приеме кортикостероидов в течение менее 7 дней (средние различия 0,07 л) и более 7 дней (средние различия 0,02 л) (данные 4 исследований; n=197). Риск развития нежелательных явлений не зависел от длительности терапии системными кортикостероидами (широкий доверительный интервал не позволил исследователям сделать четкие выводы: ОШ 0,58; результаты 4 исследований; n=102).

Проанализировав полученные данные, J. Walters и соавт. предположили, что кратковременная терапия системными кортикостероидами ( $\leq 7$  дней) не снижает эффективность лечения обострений ХОЗЛ. Для формулирования выводов относительно оптимальной продолжительности терапии кортикостероидами при лечении обострений ХОЗЛ данных оказалось недостаточно.

Walters J. et al.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub2

## Пролонгированное лечение силденафилом пациентов с легочной артериальной гипертензией: исследование SUPER-2

Группа ученых под руководством L. Rubin исследовала переносимость и эффективность терапии силденафилом больных легочной артериальной гипертензией. В 12-недельном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) приняли участие 259 ранее не леченных пациентов с легочной артериальной гипертензией (96% больных имели II-III функциональный класс легочной гипертензии), которым рекомендовали пероральный прием силденафила. Впоследствии эти пациенты продолжили лечение легочной артериальной гипертензии в рамках открытого неконтролируемого исследования SUPER-2. Дозу силденафила титровали до 80 мг 2 р/сут; дизайн исследования предусматривал возможность уменьшения дозы силденафила на протяжении титрационной фазы для лучшей переносимости препарата.

Средняя длительность терапии силденафилом в исследованиях SUPER-1 и SUPER-2 составила 1242 дня; 170 больных (61%) завершили оба испытания, 89 пациентов досрочно выбыли из исследования SUPER-2. На момент завершения 3-летнего периода наблюдения 87% из 183 пациентов получали силденафил в дозе 80 мг 2 р/сут. В когорте больных, находившихся под медицинским наблюдением, вторичную терапию легочной артериальной гипертензии получали 3, 10 и 18% пациентов на протяжении соответственно 1 года, 2 и 3 лет.

Улучшение результатов теста с 6-минутной ходьбой было зафиксировано у 127 пациентов через 3 года после завершения исследования SUPER-1; уменьшение функционального класса легочной артериальной гипертензии отмечено у 81 больного, сохранение того же функционального класса легочной гипертензии зарегистрировано у 86 пациентов. На протяжении исследования регистрировали появление побочных эффектов легкой и средней степени тяжести, связанных с приемом силденафила. На протяжении 3-летнего периода наблюдения было зафиксировано 53 случая смерти. Показатель 3-летней выживаемости составил 79%. Ни один летальный исход не был обусловлен приемом исследуемого препарата.

Проанализировав полученные результаты, L. Rubin и соавт. пришли к выводу, что длительная монотерапия силденафилом хорошо переносится больными легочной артериальной гипертензией. После 3 лет терапии силденафилом у большинства пациентов (60%), принявших участие в исследовании SUPER-1, уменьшился или сохранился тот же функциональный класс легочной артериальной гипертензии, а у половины больных (46%) улучшились результаты теста с 6-минутной ходьбой.

Rubin L. et al.

CHEST November 2011 vol. 140 no. 5 1274-1283.

Подготовила Лада Матвеева