

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Сравнение тиотропия и β_2 -агонистов длительного действия при стабильном ХОЗЛ: результаты Кокрановского обзора

Тиотропий и β_2 -агонисты длительного действия (БАДД) широко применяются в лечении пациентов со стабильным течением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). За последние годы было опубликовано несколько новых исследований, в которых проводилось сравнение тиотропия и БАДД, включая недавно появившиеся препараты. Чтобы суммировать имеющиеся данные, был проведен обзор, посвященный сравнению эффективности монотерапии тиотропия бромидом и БАДД в аспектах ее влияния на качество жизни, частоту обострений, функцию легких и риск нежелательных явлений у пациентов со стабильным течением ХОЗЛ. Было также выполнено обобщение имеющихся данных по фармакоэкономической эффективности обеих групп препаратов.

Поиск рандомизированных контролируемых испытаний проводили в базе данных Cochrane Airways Group Specialised Register of trials, фармакоэкономических исследований – в NHS EED и HEED (по февраль 2012 г.). Несколько дополнительных исследований были найдены в других on-line регистрах клинических исследований.

Включению в обзор подлежали рандомизированные контролируемые испытания и фармакоэкономические исследования, в которых проводилось сравнение монотерапии тиотропием и БАДД у пациентов с ХОЗЛ.

Критериям включения соответствовали 7 исследований с участием 11 223 пациентов с ХОЗЛ. Испытания имели сходный дизайн и в целом были высокого методологического качества. Критерии включения пациентов были сопоставимыми, хотя исследования несколько отличались по таким параметрам, как оценка статуса курения и тяжести ХОЗЛ. В этих исследованиях сравнивали тиотропий с салметеролом (4 исследования, 8936 пациентов), формотеролом (1 исследование, 431 пациент) и индакатеролом (2 исследования, 2856 пациентов). Все пациенты, помимо бронходилататоров, могли получать ингаляционные кортикостероиды в фиксированной дозе. Продолжительность исследований варьировала от 3 до 12 мес. Риск систематической ошибки во всех включенных в обзор работах был низким.

Анализ первичных конечных точек в этом обзоре показал высокий уровень гетерогенности между исследованиями, поэтому объединенный количественный анализ показателя качества жизни по опроснику Госпиталя св. Георгия не проводился. Подгрупповой анализ показал, что степень отличия отдельных БАДД (салметерола, формотерола, индакатерола) от тиотропия в аспекте улучшения качества жизни существенно отличалась.

В целом тиотропий по сравнению с БАДД обеспечил уменьшение количества пациентов с ≥ 1 обострением за период наблюдения (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,79 до 0,93). По этой конечной точке не было существенных различий между отдельными БАДД. Между группами лечения не обнаружено достоверной разницы по влиянию на смертность.

Что касается вторичных конечных точек, то тиотропий ассоциировался со снижением частоты тяжелых обострений ХОЗЛ, приводящих к госпитализации, по сравнению с соответствующим показателем для БАДД (ОР 0,87; 95% ДИ от 0,77 до 0,99), хотя общая частота обострений достоверно не отличалась.

Не зафиксировано достоверных различий между группами тиотропия и БАДД в отношении изменения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и выраженности симптомов.

В группе тиотропия была более низкой частота нефатальных серьезных нежелательных явлений по сравнению с таковой в группах БАДД (ОР 0,88; 95% ДИ от 0,78 до 0,99). Терапия тиотропием также ассоциировалась с более низкой частотой выбывания из исследования (ОР 0,89; 95% ДИ от 0,81 до 0,99).

Было найдено 6 соответствующих критериям включения фармакоэкономических исследований по сравнению тиотропия и салметерола (исследования проводились в Великобритании, Греции, Нидерландах, Испании и США). Все испытания продемонстрировали более высокую эффективность тиотропия по сравнению с таковой БАДД по клиническим исходам (уменьшению частоты обострений и улучшению качества жизни) и/или по уменьшению общих расходов на лечение, при этом авторы всех исследований подчеркивают отсутствие уверенности в полученных результатах.

Таким образом, данный обзор Кокрановского сотрудничества показал отсутствие убедительных доказательств преимуществ тиотропия перед БАДД у пациентов с ХОЗЛ в отношении улучшения качества их жизни. Такое сравнение в значительной степени осложнено различиями между отдельными препаратами класса БАДД по влиянию на качество жизни. В то же время тиотропий более эффективен, чем БАДД в целом как группа, в предупреждении обострений ХОЗЛ и связанных с заболеванием госпитализаций. Хотя достоверной разницы между группами по общей частоте госпитализаций и смертности в ходе исследований выявлено не было, при использовании тиотропия наблюдалась меньшая частота нежелательных явлений и досрочного выбывания из исследований по сравнению с таковой на фоне БАДД. Уменьшение выраженности симптомов и улучшение функции легких было сопоставимо во всех группах лечения.

В связи с небольшим количеством проведенных в настоящее время исследований с прямым сравнением этих препаратов и высоким уровнем их гетерогенности авторы предлагают следующий подход: пациентам со стабильным течением ХОЗЛ можно сначала назначить тиотропия бромид, а затем заменить его на БАДД (или же наоборот), а в дальнейшем продолжить терапию тем бронхолитиком, которому пациент отдаст предпочтение. Имеющиеся на сегодня фармакоэкономические данные свидетельствуют о том, что тиотропий может быть более выгодным по сравнению с салметеролом в определенных условиях, однако имеется значительная неопределенность относительно полученных результатов.

Chong J., Karner C., Poole P. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12; 9:CD009157.

Риск нежелательных явлений, ассоциирующихся с гипоксемией и гипероксемией при обострении ХОЗЛ

Догоспитальная оксигенотерапия высокими концентрациями кислорода приводит к ухудшению клинических исходов у пациентов с обострением ХОЗЛ. В то же время значительно меньше известно о том, с какими рисками при обострении ХОЗЛ ассоциируется сохраняющаяся, несмотря на проведение оксигенотерапии, гипоксемия. Современные руководства по лечению ХОЗЛ рекомендуют титровать кислород до достижения целевого уровня сатурации кислорода 88-92%.

Целью данного исследования новозеландских ученых было изучить взаимосвязь между уровнем РаО₂ и риском серьезных нежелательных явлений у пациентов с обострением ХОЗЛ. Авторы провели ретроспективный анализ данных наблюдения пациентов, поступивших с обострением ХОЗЛ с июня 2005 по январь 2008 года. Пациентам проводили анализ газов артериальной крови в течение 4 ч после обращения за медицинской помощью. Участников исследования условно разделили на следующие группы: с гипоксемией (РаО₂ >60 мм рт. ст.), нормоксемией (РаО₂ 60-100 мм рт. ст.), гипероксемией (РаО₂ >100 мм рт. ст.). Серьезными нежелательными явлениями считались гиперкапническая респираторная дыхательная недостаточность, необходимость в искусственной вентиляции легких и смерть.

Из 680 обращений больных ХОЗЛ за рассматриваемый период критериям включения в анализ соответствовали 254 визита (180 пациентов). Гипероксемия отмечалась в 61 случае из 254 (24%) и по сравнению с нормоксемией была четко связана с повышением риска серьезных неблагоприятных исходов (ОР 9,17; 95% ДИ от 4,08 до 20,6). Гипоксемия по сравнению с нормоксемией также ассоциировалась с повышенным риском развития серьезных нежелательных явлений (ОР 2,16; 95% ДИ от 1,11 до 4,20). По сравнению с пациентами, у которых был достигнут целевой уровень насыщения крови кислородом (88-92%), риск серьезных неблагоприятных исходов был выше как в группе с РаО₂ <88% (ОР 2,0; 95% ДИ от 1,03 до 3,80), так и в группе с РаО₂ >96% (ОР 2,37; 95% ДИ от 1,34 до 4,20).

Таким образом, у пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу обострения ХОЗЛ, гипероксемия и гипоксемия ассоциируются с повышением риска серьезных нежелательных явлений. Эти данные подтверждают важность титрования кислорода до достижения целевых показателей сатурации.

Cameron L. et al. *Postgrad Med J.* 2012 Sep 12.

Курение и утолщение стенки бронхов по данным КТ: результаты исследования MESA Lung

Данные аутопсии показывают, что курение способствует гиперплазии стенки дыхательных путей и сужению их просвета. Авторы данного исследования предположили, что курение может ассоциироваться с утолщением стенки дыхательных путей в общей популяции. Чтобы проверить данную гипотезу, исследователи проанализировали данные наблюдения за участниками исследования MESA – лицами в возрасте 45-84 лет, отобранными из общей популяции. Анамнез курения оценивали с помощью стандартизированных опросников. Текущий статус курения у половины когорты подтверждали с помощью теста с котинином. Толщину стенки дыхательных путей и просвет оценивали с помощью компьютерной томографии (КТ). Данные корректировались с учетом возраста, пола, роста, веса, образования, генетической предрасположенности, наличия астмы в анамнезе, типа применяемого оборудования.

Половина из 7898 участников когда-либо курили, 14% пациентов были курильщиками на момент проведения исследования. Анамнез курения, оцениваемый в пачко-годах, ассоциировался с утолщением стенки дыхательных путей (среднее увеличение на 0,002 мм на каждые 10 пачко-лет; 95% ДИ от 0,00002 до 0,004; p=0,03). У лиц, имевших статус активного курильщика на момент включения в исследование, просвет дыхательных путей был достоверно уже, чем у некурящих (снижение на 0,11 мм; 95% ДИ от -0,2 до -0,02; p=0,02). Не было получено каких-либо доказательств того, что на эту связь влияют генетические факторы. Важно отметить также тот факт, что выявленные изменения наблюдались у пациентов без явных клинических признаков легочного заболевания.

Таким образом, длительное курение ассоциируется с субклиническим увеличением толщины стенки субсегментарных бронхов, в то время как статус курения на текущий момент ассоциируется со снижением диаметра дыхательных путей. Авторы исследования подчеркивают, что курение может приводить к утолщению стенки дыхательных путей задолго до того, как разовьется клинически выраженная симптоматика ХОЗЛ.

Donohue K.M. et al. *Respir Med.* 2012 Sep 10.

Отказ от курения и смертность у пациентов с ХОЗЛ: результаты исследования JACC

Японские ученые изучили влияние отказа от курения на смертность пациентов с ХОЗЛ. Для этого провели анализ результатов исследования JACC, в котором принимали участие 41 465 мужчин и 52 662 женщины в возрасте 40-79 лет без ХОЗЛ, бронхиальной астмы, других хронических заболеваний легких, кардиоваскулярной и онкологической патологии на момент включения в испытание. Участников наблюдали с 1988 по 2008 год.

За период наблюдения, который в среднем составил 18 лет, было зафиксировано 285 случаев смерти вследствие ХОЗЛ (251 летальный исход среди мужчин и 34 – среди женщин). Относительный риск смерти от ХОЗЛ составил 4,46 (2,72-7,29) для курящих мужчин и 9,26 (4,19-20,5) для курящих женщин по сравнению с таковым у лиц, которые никогда не курили. У мужчин, которые отказались от курения 5-9 и ≥ 10 лет, относительный риск смерти по сравнению с соответствующим показателем у лиц, продолжающих курить, составил 0,44 (0,22-0,87) и 0,36 (0,22-0,58) соответственно, в то время как для людей, никогда не куривших, этот показатель составил 0,3 (0,16-0,57). Среди женщин было зарегистрировано недостаточное количество смертей от ХОЗЛ, чтобы проверить данную взаимосвязь.

Таким образом, четко показано, что отказ от курения ≥ 10 лет приводит к снижению риска смерти от ХОЗЛ до уровня, соответствующего таковому у лиц, никогда не куривших.

Li Y., Yamagishi K., Yatsuya H., Tamakoshi A., Iso H. *Prev Med.* 2012 Sep 12.

Подготовила **Наталья Мищенко**