ZU_2013_respirat_4_fuLL.qxd 17.12.2013 19:22 Page 11

Риск смерти у пациентов с ХОЗЛ при применении тиотропия с помощью доставочного устройства Respimat

Прием тиотропия в дозе 5 мкг посредством использования доставочного устройства Respimat в лечении ХОЗЛ продемонстрировал эффективность в плацебо-контролируемых исследованиях, сопоставимую с таковой тиотропия в дозе 18 мкг, доставляемого с помощью ингалятора HandiHaler. Однако применение тиотропия через HandiHaler ассоциировалось с меньшей частотой летальных исходов в сравнении с плацебо, чем использование тиотропия посредством Respimat.

Чтобы подтвердить или опровергнуть это наблюдение, было проведено рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах с участием 17 135 пациентов с ХОЗЛ. В нем сравнивали безопасность и эффективность приема тиотропия с помощью устройства Respimat 1 раз в сутки в дозе 2,5 или 5 мкг и тиотропия HandiHaler 1 раз в день в дозе 18 мкг. Первичными конечными точками исследования были риск смерти (noninferiority-анализ для тиотропия Respimat в дозе 5 или 2,5 мкг vs тиотропий HandiHaler) и риск первого обострения ХОЗЛ (superiority-анализ для тиотропия Respimat в дозе 5 мкг vs тиотропий HandiHaler). Кроме того, оценивали кардиоваскулярную безопасность, в том числе у пациентов с компенсированными заболеваниями сердца.

За период наблюдения, который составлял в среднем 2,3 года, в отношении риска смерти тиотропий Respimat продемонстрировал сопоставимое с тиотропием HandiHaler действие (ОР 0,96 для Respimat 5 мкг vs HandiHaler; 95% ДИ 0,84-1,09; ОР 1,00 для Respimat 2,5 мкг vs HandiHaler; 95% ДИ 0,87-1,14). Причины смерти и частота серьезных кардиоваскулярных событий не имели значимых различий во всех трех группах.

Таким образом, применение тиотропия у пациентов с ХОЗЛ с помощью доставочного устройства Respimat в дозе 5 или 2,5 мкг имеет сходные с использованием данного препарата в дозе 18 мкг посредством HandiHaler профиль безопасности и эффективность в отношении снижения частоты обострений.

Wise R.A. et al. N Engl J Med. 2013 Oct 17

Ингаляционные кортикостероиды и риск развития тяжелой пневмонии у пациентов с ХОЗЛ

Известно, что ингаляционные кортикостероиды (ИКС) повышают риск развития пневмонии у пациентов с ХОЗЛ. Однако не установлено, варьирует ли риск пневмонии при использовании различных препаратов данного класса, в частности флутиказона и будесонида, и увеличивается ли он с повышением дозы и длительности применения.

Чтобы получить ответы на эти вопросы, авторы сформировали когорту пациентов с ХОЗЛ, которые только начали применять ИКС (в период с 1990 по 2005 год). Пациентов наблюдали до 2007 г. или до развития первой тяжелой пневмонии, потребовавшей госпитализации либо обусловившей смертельный исход.

Исследуемая когорта включала 163 514 пациентов, из которых у 20 344 лиц развилась тяжелая пневмония в среднем за 5,4 года наблюдения. Таким образом, частота пневмонии составила 2,4 эпизода на 100 пациентов в год. Текущее использование ИКС ассоциировалось с увеличением частоты тяжелой пневмонии на 69% (ОР 1,69; 95% ДИ 1,63-1,75). Повышенный риск сохранялся при длительном применении ИКС и постепенно снижался после прекращения их использования, исчезая через 6 мес (ОР 1,08; 95% ДИ 0,99-1,17). Частота тяжелой пневмонии была выше при использовании флутиказона (ОР 2,01; 95% ДИ 1,93-2,10), возрастая по мере увеличения суточной дозы, и значительно ниже при применении будесонида (ОР 1,17; 95% ДИ 1,09-1,26).

Авторы исследования сделали вывод, что при приеме ИКС у пациентов с ХОЗЛ увеличивается вероятность развития тяжелой пневмонии. Наибольшее повышение риска, связанного с возрастанием дозы, было отмечено при приеме флутиказона. Несмотря на то что не исключена погрешность в результатах, полученные данные в целом согласуются с выводами последних рандомизированных исследований.

Suissa S. et al., Thorax. 2013 Nov; 68 (11)

Тиотропий при плохо контролируемой БА: результаты метаанализа

Данный метаанализ был проведен с целью оценки эффективности и безопасности тиотропия при добавлении к стандартной схеме терапии плохо контролируемой БА.

Поиск исследований проводили в базах данных PubMed, EMBASE, Medline, Clinicaltrials.gov, также он был дополнен ручным поиском в ведущих респираторных журналах. В анализ включали рандомизированные двойные слепые клинические исследования, посвященные оценке эффективности добавления к схеме лечения плохо контролируемой БА тиотропия в течение 4 и более недель по сравнению с приемом плацебо.

Критериям включения соответствовали 6 исследований. Добавление в схему терапии тиотропия достоверно улучшило все показатели спирометрии в сравнении с таковыми на фоне использования плацебо, в том числе утреннюю и вечернюю пиковую объемную скорость выдоха (взвешенная разница средних (ВРС) 20,59 л/мин; 95% ДИ 15,36-25,81 л/мин; p<0,001 и ВРС 24,95 л/мин; 95% ДИ 19,22-30,69 л/мин; p<0,001 соответственно), минимальный в течение суток и пиковый $ОФВ_1$ (ВРС 0,13 л; 95% ДИ 0,09-0,18 л; p<0,001 и ВРС 0,10 л; 95% ДИ 0,06-0,14 л; p<0,001 соответственно), площадь под кривой для $ОФВ_1$ ($ОФВ_1$-AUC0-3ч) (ВРС 0,13 л; 95% ДИ 0,08-0,18 л; p<0,001), минимальную в течение суток и пиковую ФЖЕЛ (ВРС 0,1 л; 95% ДИ 0,05-0,15 л; p<0,001 и ВРС 0,08 л; 95% ДИ 0,04-0,13 л; p<0,001 соответственно), площадь под кривой для ФЖЕЛ (ФЖЕЛ-AUC0-3 ч) (ВРС 0,11 л; 95% ДИ 0,06-0,15 л; p<0,001). Среднее изменение показателя по шкале ACQ-7 было статистически достоверно ниже в группе тиотропия (ВРС -0,12; 95% ДИ от -0,21 до -0,03; p=0,01), хотя не было клинически значимым. Не было достоверной разницы по показателям шкалы AQLQ (ВРС 0,09; 95% ДИ от -0,01 до 0,20; p=0,09), частоте ночных пробуждений (ВРС 0; 95% ДИ от -0,05 до 0,05; p=0,99) и применению препаратов скорой помощи (ВРС -0,18; 95% ДИ от -0,36 до 0,00; p=0,06). Существенного увеличения частоты неблагоприятных событий в группе тиотропия отмечено не было (ОР 0,80; 95% ДИ 0,62-1,03; p=0,08).

Таким образом, добавление тиотропия к стандартным схемам лечения достоверно улучшает функцию легких у пациентов с плохо контролируемой БА без увеличения частоты побочных эффектов. Требуется проведение долгосрочных исследований для оценки влияния тиотропия на частоту обострений БА и уровень смертности.

Tian J.W. et al. Respir Care. 2013 Oct 29

Кашель, БА и цистеинил-лейкотриены

БА является хроническим воспалительным заболеванием нижних дыхательных путей, в котором участвуют различные клетки, такие как эозинофилы, цитокины и медиаторы. Цистеинил-лейкотриены (цис-ЛТ) являются одними из химических медиаторов, которые играют важную роль в патофизиологии БА. Они производятся эозинофилами и тучными клетками, вызывают бронхоконстрикцию, гиперсекрецию слизи, микрососудистый выпот, хемотаксис эозинофилов и ремоделирование дыхательных путей. Антилейкотриены, включая антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), которые блокируют cysLT1-рецепторы, оказывают бронхолитическое и противовоспалительное действие и используются в качестве препаратов контроля второй и третьей линии при персистирующей БА.

Кашель является одним из основных симптомов БА; кашлевой вариант БА – это фенотип БА, единственным проявлением которого является кашель. При кашлевом варианте БА наблюдается повышение уровня цис-ЛТ в мокроте. Сообщается о противокашлевом эффекте монотерапии АЛР у пациентов с кашлевым вариантом БА.

Недавние исследования показали, что 4-недельное лечение препаратом группы АЛР монтелукастом оказывает противовоспалительный эффект, доказанный снижением количества эозинофилов в мокроте, в дополнение к ослаблению кашля по визуальной аналоговой шкале (VAS) и уменьшению чувствительности кашля к капсаицину, о чем сообщалось ранее. Результаты спирометрии, реактивность дыхательных путей и показатели импульсной осциллометрии (респираторной резистентности и реактивности) оставались прежними и продемонстрировали, что противокашлевой эффект монтелукаста при кашлевом варианте БА может быть связан с его противовоспалительным действием, а не бронходилатацией. Лечение не влияло на уровень медиаторов в мокроте (цис-ЛТ, LTB4, PGD2, PGE2, PGF2a и TXB2).

Поскольку ИГКС способны влиять на кашель у пациентов с кашлевым вариантом БА, лишь ослабляя его, АЛР в данном случае могут иметь отличные от ИГКС механизмы действия. АЛР теоретически должны быть эффективными в отношении кашля у пациентов с БА из-за своего противоастматического эффекта, однако доказательств, подтверждающих прямое противокашлевое действие цис-ЛТ на кашлевые рецепторы, недостаточно.

Важный клинический вопрос: оказывают ли АЛР неспецифический противокашлевой эффект? Однозначного ответа пока нет, эта возможность на данный момент кажется маловероятной, хотя есть сообщения о некоторых вторичных противовоспалительных свойствах монтелукаста. Данный вопрос необходимо уточнить в дальнейших исследованиях, чтобы избежать чрезмерного использования этого дорогостоящего класса лекарственных препаратов.

Niimi A. Dept of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan. Pulm Pharmacol Ther. 2013 Jun 15

Оценка перехода от ИГКС к монтелукасту (step-down therapy) при лечении БА у детей

Руководства по БА позволяют применять антилейкотриеновые препараты в качестве альтернативы ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) на второй ступени терапии. Целью исследования было определить, будет ли контроль над астмой таким же эффективным после перехода от низких доз ИГКС к монтелукасту.

Материалы и методы исследования

В проспективном 12-недельном исследовании, проводимом в условиях обычной жизни, принимали участие 84 пациента в возрасте от 7 до 18 лет с БА, контролируемой низкими дозами ИГКС. В рамках исследования в схеме лечения пациентов ИГКС заменили монтелукастом. Ежедневно контролировали симптомы и пиковую скорость выдоха (ПСВ); каждые 4 нед определяли уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOвыд) и проводили спирометрию; в начале и конце исследования оценивали количество эозинофилов в мокроте и гиперреактивность бронхов. Первичной конечной точкой считали количество пациентов, исключенных из исследования из-за обострения БА.

Результаты исследования и их обсуждение

Из-за обострения БА 11 (13,1%) пациентов прекратили участие в исследовании. В начале исследования участники с высоким количеством эозинофилов в мокроте имели повышенный риск обострения БА (ОР 6,6; 95% ДИ 1,2-5,6), как и исследуемые с гиперреактивностью бронхов (ОР 4,24; 95% ДИ 1,1-16,2), по сравнению с пациентами, которые завершили исследование. Во время последнего визита до исключения из исследования пациенты отмечали усиление выраженности симптомов и частое использование β-адренергических препаратов, однако результаты спирометрии, ПСВ и количество эозинофилов в мокроте оставались на прежнем уровне. У участников, оставшихся в исследовании, не было отмечено никаких изменений клинических параметров, уровня маркеров воспаления и гиперреактивности бронхов.

Выводы

После перехода от низких доз ИГКС к монтелукасту контроль БА поддерживался у большинства пациентов в течение 12-недельного периода наблюдения. Эозинофилия мокроты и гиперреактивность бронхов до изменения лечения были факторами риска обострения БА.

Ciolkowski J., Mazurek H., Stasiowska B. The Regional Public Hospital in Lesko, Poland. Allergol Immunopathol (Madr). 2013 May 16