

Роль комбинаций ингаляционных кортикостероидов/ β_2 -агонистов длительного действия при хроническом обструктивном заболевании легких



Значимым событием, посвященным проблеме заболеваний легких, в 2013 г. стал V съезд пульмонологов и фтизиатров (6-8 октября, г. Киев), который традиционно проходит в Украине один раз в пять лет. Более 500 делегатов из Украины, России, Румынии, Германии и других стран имели возможность поделиться приобретенными в течение пяти лет опытом терапии, диагностики и профилактики заболеваний органов дыхания. Работы съезда открыл ведущий ученый в области пульмонологии, главный специалист по специальностям «Пульмонология» и «Фтизиатрия» МЗ Украины, академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко, отметив, что обсуждение актуальных проблем пульмонологии и фтизиатрии способствует внедрению современных методов диагностики и лечения, а также новым достижениям в медицине.

«Пульмонология» и «Фтизиатрия» МЗ Украины, академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Фещенко, отметив, что обсуждение актуальных проблем пульмонологии и фтизиатрии способствует внедрению современных методов диагностики и лечения, а также новым достижениям в медицине.

В одном из докладов, представленном заведующим кафедрой доказательной медицины РГМУ, заместителем директора НИИ пульмонологии, заведующим отделом клинической физиологии и клинических исследований НИИ пульмонологии ФМБА России, доктором медицинских наук, профессором Заурбеком Рамазановичем Айсановым, обсуждалась роль комбинаций ингаляционных кортикостероидов (ИКС)/ β_2 -агонистов длительного действия (ДДБА) в лечении ХОЗЛ.



Влияние ИКС/ДДБА на воспаление дыхательных путей при ХОЗЛ до сих пор является предметом дискуссии в научных кругах. Следует отметить, что воспаление дыхательных путей при ХОЗЛ характеризуется повышением уровня нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов CD8+, в то время как при астме преобладает повышение уровня эозинофилов, мастоцитов и лимфоцитов CD4+ [4, 5]. Возражения против применения ИКС основаны на меньшей восприимчивости к кортикостероидам в связи с характером воспаления при ХОЗЛ в противоположность ситуации с астмой [4]. Однако биопсия дыхательных путей после монотерапии ИКС флютиказона пропионатом у пациентов с ХОЗЛ показала снижение соотношения эпителиальных CD8+/CD4+, уровня субэпителиальных тучных клеток, а также клеток CD4+ и CD8+, что указывает на возможность селективного противовоспалительного действия кортикостероидов при ХОЗЛ [6, 7]. Более того, было установлено, что в патогенезе тяжелых обострений ХОЗЛ имеет значение «астмоподобное» эозинофильное воспаление дыхательных путей [8], которое объясняет безусловную эффективность ИКС в предотвращении обострений при ХОЗЛ. Результаты исследований подтверждают селективное противовоспалительное действие ингаляционных кортикостероидов при ХОЗЛ.

Применение комбинаций ИКС/ДДБА является признанным методом терапии ХОЗЛ во многом благодаря таким исследованиям, как TRISTAN (2003) [1] и TORCH (2007) [2], в которых было продемонстрировано, что эти два компонента оказывают взаимодополняющий эффект. Эпохальное 3-летнее исследование TORCH (n=6112), в котором приняли участие пациенты с ХОЗЛ с ОФВ₁ <60% от должного, показало, что терапия с добавлением ИКС (флютиказона пропионат) к ДДБА (салметерол) (препарат Серетид) позволяет значительно сократить частоту возникновения среднетяжелых и тяжелых обострений ХОЗЛ на 25% в течение 3 лет и на 43% – обострений, требовавших назначения системных кортикостероидов [2]. Несмотря на то что первичная конечная точка исследования TORCH (единственного на сегодняшний день исследования по изучению влияния комбинации ингаляционной терапии ИКС/ДДБА на смертность больных ХОЗЛ от всех причин) не достигла статистической значимости (p=0,052) [2], было продемонстрировано, что качество жизни, оценка симптомов, применение препаратов неотложной терапии и ОФВ₁ могут

быть улучшены при добавлении ИКС [10]. Применение Серетид эффективно предотвращает обострения ХОЗЛ.

Содержащиеся в современных руководствах по лечению рекомендации относительно использования ИКС/ДДБА при ХОЗЛ в значительной степени основываются на их способности предотвращать обострения. В исследовании ECLIPSE было показано, что обострения в прошлом увеличивают риск их возникновения в будущем [3]. В современной системе оценки тяжести ХОЗЛ (GOLD 2011-2013) отобразена неоднородность ХОЗЛ и признан тот факт, что у больных с более умеренной формой ХОЗЛ (ОФВ₁ ≥50% от должного) тем не менее могут возникать частые обострения. В исследовании ECLIPSE количество таких пациентов составило 22% [3], что свидетельствует о необходимости назначения комбинации ИКС/ДДБА этой группе больных.

Согласно международным рекомендациям (GOLD 2013) [17] лечение комбинацией ИКС/ДДБА рекомендуется в качестве терапии первого выбора у пациентов с ОФВ₁ <50% от должного (ранее – стадии 3 и 4 по критериям GOLD) и/или при повторяющихся обострениях в анамнезе (≥2 в год или ≥1 в год, при котором требуется госпитализация) (рис. 1).



Рис. 1

Несмотря на ряд доказанных преимуществ влияния ИКС/ДДБА на течение ХОЗЛ,

существует настороженность в отношении частоты пневмоний при приеме ИКС-содержащих препаратов.

Следует отметить, что для больных ХОЗЛ риск развития пневмонии существует независимо от выбранной терапии, а причина этого риска не до конца объяснима. Результаты применения ИКС/ДДБА с периодом наблюдения более одного года показали, что у пациентов, которые принимали только ИКС или в комбинации с ДДБА, отмечался незначительно повышенный риск возникновения нефатальной пневмонии [10, 12]. Этот эффект может быть более существенным при увеличении степени тяжести ХОЗЛ [18].

Следует учитывать, что в клинических исследованиях задокументированное побочное явление «пневмония» необязательно соотносится с установленным диагнозом «пневмония», поскольку этот диагноз в идеале должен быть подтвержден рентгенологически или микробиологически [2, 11, 12]. Субъективность постановки диагноза «пневмония» необходимо принимать во внимание и при анализе отчетов о побочных явлениях, связанных с пневмонией в рамках клинических исследований.

Повышение риска развития пневмонии при лечении ИКС подчеркивалось в недавнем наблюдательном ретроспективном исследовании в одной стране (Швеция, 1999-2009) [13], целью которого было выявление различий между двумя сравниваемыми препаратами ИКС/ДДБА (уровень доказательств С).

Докладчик предложил вниманию слушателей современный взгляд на оценку доказательности данных. Национальным институтом здоровья США (НИН) предложено выделять уровни доказательств А, В, С и D. Такое деление основывается на источнике доказательств. Наивысшим уровнем доказательств – А – обладают данные, которые были получены в ходе рандомизированных контролируемых исследований (рис. 2).

В чем ценность рандомизированного исследования? Рандомизация обеспечивает случайность распределения пациентов в группы, отсутствие влияния субъективной оценки исследователей, предоставляет основу для проведения статистического анализа по количественной оценке данных. В сочетании со слепым методом рандомизация помогает избежать систематических ошибок, связанных с отбором больных и назначением лечения вследствие предсказуемости распределения пациентов.

Согласно данным К.Ф. Schulz и соавт. (1995) в исследованиях с неадекватным «ослеплением» желаемый эффект терапии завышается на 41% [14]. Отсутствие рандомизации или неверное ее проведение приводят к переоценке желаемого эффекта до 150% либо к недооценке нежелательного эффекта на 90% [15].

По результатам ретроспективного нерандомизированного наблюдательного исследования

(уровень доказательств С), выполненного в Швеции, был сделан вывод о том, что существует разница между фиксированными комбинациями препаратов, принадлежащих к одному классу, а именно ИКС+ДДБА, в отношении риска развития и смертности от пневмонии. Полученные результаты не соответствуют данным Кокрановского метаанализа (2012) и другого крупномасштабного независимого метаанализа, согласно которым не выявлено различий относительно риска возникновения пневмонии в зависимости от применяемого ИКС (уровень доказательств В) [10, 12].

В систематическом Кокрановском обзоре (Cochrane collaboration) сравнительных исследований ДДБА с комбинированными ИКС-содержащими препаратами сделан вывод, что оба препарата оказывали сопоставимый эффект в отношении большинства исходов, включая пневмонию и обострения [9]. Следовательно, **повышенный риск развития пневмонии следует расценивать как класс-специфический эффект.**

Не было выявлено достоверной разницы в частоте возникновения пневмонии у пациентов с ХОЗЛ, принимавших комбинацию салметерол/флютиказон и будесонид/формотерол. При сравнении эффективности использования комбинации ИКС/ДДБА и монотерапии ДДБА было установлено, что риск пневмонии увеличивается на 3% при монотерапии ДДБА и на 4% – на фоне применения комбинации ИКС/ДДБА. Не было отмечено разницы в степени риска в исследованиях с использованием различных ИКС. Вместе с тем лечение комбинацией ИКС/ДДБА обеспечивает снижение частоты обострений на 24% в сравнении с монотерапией ДДБА [16].

Докладчик подытожил, что в абсолютном большинстве опубликованных исследований преимущества назначения комбинаций салметерол/флютиказон и будесонид/формотерол при ХОЗЛ доминируют над рисками. Результаты наблюдательного исследования, выполненного на территории только одной страны (уровень доказательств С), не соответствуют данным, полученным при проведении исследований более высокого методологического уровня, включая обзор Кокрановского сотрудничества. Дизайн наблюдательного исследования не позволяет исключить наличие систематической ошибки, повлиявшей на результаты.

Таким образом, согласно рекомендациям GOLD назначение комбинации ИКС/ДДБА по-прежнему является терапией первого выбора у пациентов с ХОЗЛ с высоким риском обострений. Национальные рекомендации по лечению больных с ХОЗЛ и общепризнанное международное руководство GOLD рекомендуют долгосрочное применение ИКС/ДДБА у соответствующих пациентов.

Литература

- Calverley P. et al. Lancet 2003; 361: 449-456.
- Calverley P. et al. N Engl J Med 2007; 356: 775-789.
- Hurst J.R. et al. N Engl J Med 2010; 363: 1128-1138.
- Price D. et al. Prim Care Respir J 2013; 22: 92-100.
- Barnes P.J. Nat Rev Immunol 2008; 8: 183-192.
- Hattotuwa K.L. et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1592-1596.
- Lapperre T.S. et al. Ann Intern Med 2009; 151: 517-527.
- Siva R. et al. Eur Respir J 2007; 29: 906-913.
- Spencer S. et al. Cochrane Database Syst Rev 2011; 10: CD007033.
- Nannini L.J. et al. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD006829.
- Wedzicha J.A. et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 19-26.
- Singh S., Loke Y.K. Curr Opin Pulm Med 2010; 16: 118-122.
- Janson C. et al. BMJ 2013; 346: online.
- Schulz K.F., Chalmers I., Hayes R.J., Altman D.G. JAMA. 1995 Feb 1; 273 (5): 408-12.
- Kunz R., Oxman A.D. BMJ. 1998 Oct 31; 317 (7167): 1185-90.
- Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12; 9.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2013. www.goldcopd.com
- Rabe K.F., Wedzicha J.A. Lancet 2011 378: 1038-1047.

Публикуется при поддержке ООО «ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

gsk SRD/10/UA/17.02.2014/8311 GlaxoSmithKline