

M.B. Drummond, E.C. Dasenbrook, D.J. Murphy, E. Fan, Университет Дж. Хопкинса, г. Балтимор, США; M.W. Pitz, Манитобский университет, г. Виннипег, Канада

Ингаляционные кортикостероиды у больных стабильным ХОЗЛ

Систематический обзор и метаанализ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – болезнь легких, ассоциируемая с курением, характеризуется повторяющимися эпизодами кашля, выделением мокроты и одышкой.

ХОЗЛ представляет значительную проблему для здравоохранения. Например, в США сегодня проживают от 10 до 15 млн больных ХОЗЛ; эта патология занимает 4-е место среди лидирующих причин смерти (ежегодно 120 тыс. смертей), а к 2020 г., по прогнозам, выйдет на 3-е место. Снизить смертность пациентов с ХОЗЛ не способен ни один лекарственный препарат, а из нефармакологических методов в этом отношении эффективны лишь отказ от курения и оксигенотерапия. Таким образом, на современном этапе лечение направлено на уменьшение выраженности симптомов и осложнений ХОЗЛ. Повышенные уровни

системного и локального воспаления у больных стабильным ХОЗЛ послужили основанием для разработки ингаляционных кортикостероидов (ИКС) для лечения таких пациентов. ИКС доступны в виде монопрепаратов и в составе комбинаций, например с длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА).

В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что у пациентов с ХОЗЛ и показателем объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) менее 50% от должного терапия ИКС снижает частоту обострений ХОЗЛ. На этом основании действующее руководство США

и ряд международных руководств по ведению ХОЗЛ рекомендуют назначение ИКС в дополнение к бронхолитикам у больных с симптоматическим ХОЗЛ, ОФВ₁ <50% и частыми обострениями. Однако на сегодняшний день преимущество комбинированного лечения (ИКС/ДДБА) перед монотерапией длительно действующим холинолитиком в отношении выживаемости было продемонстрировано только в одном рандомизированном клиническом исследовании. Кроме того, в многочисленных клинических исследованиях лечение ИКС ассоциировалось с повышенным риском пневмонии. В обсервационных исследованиях на фоне длительного лечения ИКС, особенно при использовании высоких доз, наблюдалось повышение риска остеопении и переломов. В предыдущих

метаанализах были получены противоречивые данные относительно влияния ИКС на качество жизни, притом что в них не учитывались результаты недавно завершившихся масштабных рандомизированных исследований с ИКС, в которых было продемонстрировано повышение риска пневмонии.

У пациентов с ХОЗЛ пневмония и переломы ассоциируются с высокими показателями заболеваемости и смертности, поэтому так важно понимать связь между лечением ИКС и этими осложнениями.

Наконец, до сих пор остается дискуссионной целесообразность включения ИКС в схему лечения больных стабильным ХОЗЛ.

Учитывая вышесказанное, задачей настоящего систематического обзора и метаанализа было определить пользу и риск от дополнительного назначения ИКС к плацебо или препаратам других групп у пациентов со стабильным ХОЗЛ.

Материал и методы

Поиск клинических исследований проводили по базам данных MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, CINAHL, Web of Science и PsychInfo. В метаанализ включали только двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования, сравнивавшие использование ИКС (≥ 6 мес) с контролем (плацебо или ингаляционные препараты других групп), опубликованные до 9 февраля 2008 г. без ограничений по языку публикации.

Длительность лечения ≥ 6 мес как необходимый критерий была выбрана исходя из предположения, что многим побочным эффектам ИКС-терапии требуется время для клинической манифестации.

Не включали в метаанализ исследования, в которых участвовали пациенты с бронхиальной астмой или признаками обратимости бронхообструкции при проведении стандартной пробы с бронхолитиком.

Главной конечной точкой данного метаанализа была общая смертность через 1 год лечения ИКС, дополнительными – риск пневмонии и переломов, а также смертность через 6 мес, 2 и 3 года наблюдения.

Полученные данные представлены как относительный риск (ОР) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ). Статистический показатель I_2 вычисляли для определения вариативности между исследованиями, связанной с неоднородностью, при этом низкой неоднородности соответствовал I_2 25–49%, умеренной – 50–74% и высокой – $\geq 75\%$.

Результаты

Поиск по электронным базам данных выявил 3153 ссылки, анализ которых позволил выявить 11 рандомизированных клинических исследований, соответствующих критериям включения. Характеристика этих исследований приведена в таблице 1. Всего в них участвовали 14 426 пациентов (в среднем 1312; от 290 до 6112) с ХОЗЛ. Несмотря на то что все исследования были опубликованы на английском языке, они представляют международный опыт, так как проводились в более чем 40 странах мира. Десять исследований были многоцентровыми.

Во всех исследованиях диагноз ХОЗЛ устанавливали на основании показателей легочной функции, полученных при помощи спирометрии, согласно рекомендациям международных руководств. Пациентов с недавними обострениями ХОЗЛ в исследования не включали.

Продолжение на стр. 28.

Таблица 1. Характеристика рандомизированных контролируемых исследований, включенных в метаанализ

Источник/вмешательство	Препарат	n	ОФВ ₁ , % от должного	Курили во время исследования, n (%)	Длительность исследования, мес	Определение пневмонии в протоколе исследования	Главная конечная точка	Результат (лечение по сравнению с контролем)
Aaron et al., 2007								
Лечение	Флутиказон (500 мкг)/сальметерол (50 мкг) 2 р/сут + тиотропий (18 мкг) 1 р/сут	145	39±11,9	46 (32)	12	Определение не дано	% участников с ≥ 1 обострением	60% vs 64,8% (абсолютное снижение риска на 4,8%)
Контроль	Сальметерол (50 мкг) 2 р/сут + тиотропий (18 мкг) 1 р/сут	148	38±13,1	36 (24)				
Burge et al., 2000								
Лечение	Флутиказон (500 мкг) 2 р/сут	372	50±14,9	145 (36)	36	Заболевание нижних дыхательных путей	Снижение ОФВ ₁	-0±4,1 мл/год vs -59±4,4 мл/год (p=0,16)
Контроль	Плацебо 2 р/сут	370	50±14,9	144 (39)				
Calverley et al., 2003								
Лечение	Будесонид (400 мкг) 2 р/сут	257	36±10	100 (39)	12	Определение не дано	Число дней до первого обострения; % снижение ОФВ ₁	178 vs 96 (p=0,51) 2% (p=0,15)
Контроль	Плацебо 2 р/сут	256	36±10	77 (30)				
Лечение	Будесонид (320 мкг)/формотерол (9 мкг) 2 р/сут	254	36±10	83 (33)	12	Определение не дано	Число дней до первого обострения; % снижение ОФВ ₁	254 vs 154 (p<0,01); 5% (p<0,01)
Контроль	Формотерол (9 мкг) 2 р/сут	255	36±10	92 (36)				
Calverley et al., 2007								
Лечение	Флутиказон (500 мкг) 2 р/сут	1534	44±12,3	661 (43)	36	Определение не дано	Общая смертность	16,0% vs 15,2% (p=0,53)
Контроль	Плацебо 2 р/сут	1524	44±12,3	658 (43)				
Лечение	Флутиказон (500 мкг)/сальметерол (50 мкг) 2 р/сут	1533	44±12,3	660 (43)	36	Определение не дано	Общая смертность	12,6% vs 13,5% (p=0,48)
Контроль	Сальметерол (50 мкг) 2 р/сут	1521	44±12,6	651 (43)				
Kardos et al., 2007								
Лечение	Флутиказон (500 мкг)/сальметерол (50 мкг) 2 р/сут	507	40±8,9	208 (41)	12	Подозрение на пневмонию; рентгенологического подтверждения не требовалось	Количество умеренно-тяжелых и тяжелых обострений	334 vs 464 обострений (p<0,001)
Контроль	Сальметерол (50 мкг) 2 р/сут	487	40±8,5	214 (44)				
Lung Health Study Research Group, 2000								
Лечение	Триамцинолон (600 мкг) 2 р/сут	559	65±13,5	509 (91)	40	О частоте пневмонии не сообщалось	Снижение ОФВ ₁	44,2±2,9 мл/год vs 47,0±3,0 мл/год (p=0,5)
Контроль	Плацебо 2 р/сут	557	63±13,2	501 (90)				
Pauwels et al., 1999								
Лечение	Будесонид (400 мкг) 2 р/сут	634	77±12,4	634 (100)	36	О частоте пневмонии не сообщалось	Изменение ОФВ ₁ за 3 года	140 мл vs 180 мл (p=0,05)
Контроль	Плацебо 2 р/сут	643	77±13,2	643 (100)				
Szafranski et al., 2003								
Лечение	Будесонид (200 мкг) 2 р/сут	198	37	71 (36)	12	О частоте пневмонии не сообщалось	% снижение частоты тяжелых обострений; % изменение ОФВ ₁	15% (95% ДИ от -10,3 до 34,1%; p=0,22); 5% (95% ДИ от 1,5 до 9,1%; p=0,005)
Контроль	Плацебо 2 р/сут	205	36	70 (34)				
Лечение	Будесонид (160 мкг)/формотерол (4,5 мкг) 2 р/сут	208	36	62 (30)	12	О частоте пневмонии не сообщалось	% снижение частоты тяжелых обострений; % изменение ОФВ ₁	23% (95% ДИ от -0,8 до 40,1%; p=0,043); 1% (95% ДИ от -2,2 до 4,9%; p=0,49)
Контроль	Формотерол (4,5 мкг) 2 р/сут	201	36	76 (38)				
Vestbo et al., 1999								
Лечение	Будесонид (800 мкг утром + 400 мкг вечером × 4 мес; затем 400 мкг 2 р/сут)	145	86±20,8	110 (76)	36	Определение не дано	Снижение ОФВ ₁	45,1 мл/год vs 41,8 мл/год (p=0,70)
Контроль	Плацебо (2 вдоха утром + 1 вдох вечером × 4 мес; затем 1 вдох 2 р/сут)	145	87±21,1	112 (77)				
Wedzicha et al., 2008								
Лечение	Флутиказон (500 мкг)/сальметерол (50 мкг) 2 р/сут	658	39	250 (38)	24	Клинический диагноз; рентгенологического подтверждения не требовалось	Частота обострений	1,28 vs 1,32 обострений/год (p=0,66)
Контроль	Тиотропий (18 мкг) 1 р/сут	665	39	253 (38)				
Zheng et al., 2007								
Лечение	Флутиказон (500 мкг)/сальметерол (50 мкг) 2 р/сут	297	47	62 (21)	6	О частоте пневмонии не сообщалось	Изменение ОФВ ₁ за 6 мес	180 мл (95% ДИ от 91 до 268; p<0,001)
Контроль	Плацебо 2 р/сут	148	47	34 (23)				

M.B. Drummond, E.C. Dasenbrook, D.J. Murphy, E. Fan, Университет Дж. Хопкинса, г. Балтимор, США; M.W. Pitz, Манитобский университет, г. Виннипег, Канада

Ингаляционные кортикостероиды у больных стабильным ХОЗЛ

Систематический обзор и метаанализ

Продолжение. Начало на стр. 27.

Средний ОФВ₁ составил 51% от должного (от 36 до 86% от должного), средняя длительность наблюдения — 24 мес (от 6 до 40 мес). Изучались три ИКС в монотерапии или в составе комбинированных препаратов: флутиказон, триамцинолон и будесонид. Средняя доза ИКС (в перерасчете на беклометазон) составила 930 мкг/сут (от 250 до 4800 мкг/сут).

В трех исследованиях в качестве контроля использовали плацебо; в трех — плацебо, ДДБА и комбинацию ИКС/ДДБА. В остальных исследованиях использовали различные группы сравнения: тиотропий + плацебо vs тиотропий + сальметерол vs тиотропий + сальметерол/флутиказон; сальметерол/флутиказон vs сальметерол; сальметерол/флутиказон vs тиотропий.

Общая смертность

Общая смертность через 1 год лечения ИКС сообщалась в 5 исследованиях (9233 пациента). В этих исследованиях зафиксировано 128 смертей среди 4636 пациентов в группе лечения и 148 смертей из 4597 пациентов в группе контроля. Лечение ИКС не ассоциировалось со снижением риска смерти через 1 год наблюдения (ОР 0,86; 95% ДИ 0,68-1,09; p=0,20; I₂=0%).

Только в 2 исследованиях (6557 пациентов) указывалась общая смертность через 6 мес лечения; оба исследования не продемонстрировали различий в выживаемости при использовании ИКС.

В 2 исследованиях приведены данные об общей смертности через 2 года наблюдения, которая для ИКС-терапии и для отсутствия лечения ИКС также не различалась (ОР 0,90; 95% ДИ 0,69-1,12; p=0,45; I₂=55%).

Показатели общей смертности через 3 года наблюдения были проанализированы в 5 исследованиях (9537 пациентов). В этих исследованиях умерли 498 больных из 4777 в группе лечения и 506 из 4760 пациентов в группе контроля. Различий в общей смертности при лечении ИКС по сравнению с контролем не было (ОР 0,98; 95% ДИ 0,87-1,10; p=0,70; I₂=0%).

Пневмония

В исследованиях, включенных в метаанализ, сообщается о 777 случаях пневмонии у 5405 пациентов группы лечения и 561 случае у 5371 больного группы контроля. Пациенты, получавшие ИКС, имели достоверно более высокий риск пневмонии (ОР 1,34; 95% ДИ 1,03-1,75). Для этого показателя отмечена умеренная неоднородность (p<0,001; I₂=72%). Три отдельных исследования, в которых сообщалось о достоверном повышении риска пневмонии на фоне ИКС, составили 61,9% данных, использованных для метаанализа; все они были опубликованы после 2006 г.

Переломы

Частота переломов приведена в 3 исследованиях (8131 пациент). У 4073 больных, получавших ИКС, произошло 195 переломов, среди 4058 пациентов контрольной группы — 178 переломов. Риск переломов между группами достоверно не различался (ОР 1,09; 95% ДИ 0,89-1,33; p=0,40; I₂=29%).

Подгрупповой анализ

Подгрупповой анализ провели с целью изучения неоднородности влияния ИКС на главную и дополнительные конечные точки в четырех различных подгруппах пациентов (табл. 2). Распределение на подгруппы осуществляли по таким параметрам, как доза ИКС, длительность лечения ИКС, тяжесть ХОЗЛ в начале лечения (по данным ОФВ₁) и вид лечения (ИКС в монотерапии или в комбинации с препаратами других групп).

В отношении 1-летней смертности и риска переломов во всех подгруппах были получены сопоставимые результаты, что объясняется низкой гетерогенностью. В то же время отмечено статистически значимое повышение риска пневмонии в следующих подгруппах: высокая доза ИКС (ОР 1,46; 95% ДИ 1,10-1,92; p=0,008; I₂=78%); недостаточная (≤2 лет) длительность лечения ИКС (ОР 2,12; 95% ДИ 1,47-3,05; p<0,001; I₂=0%); тяжелое течение ХОЗЛ в начале лечения (ОФВ₁ <40% от должного) (ОР 1,90; 95% ДИ 1,26-2,85; p=0,002; I₂=0%) и комбинированная терапия (ОР 1,57; 95% ДИ 1,35-1,82; p<0,001; I₂=24%).

Обсуждение

Проведенный систематический обзор и метаанализ 11 рандомизированных

контролируемых исследований, изучавших ИКС на протяжении 6 мес и более у больных стабильным ХОЗЛ, показал ряд важных результатов. Во-первых, ИКС-терапия ассоциируется с 34% повышением риска пневмонии. Во-вторых, лечение ИКС не ассоциируется с повышением риска переломов, хотя в некоторых исследованиях сообщается о такой связи. Наконец, ИКС-терапия не улучшает выживаемость, что согласуется с результатами двух предыдущих метаанализов.

В отличие от более ранних работ в настоящий метаанализ были включены недавно завершившиеся рандомизированные контролируемые исследования, в которых сообщалось о преимуществах лечения ИКС в отношении выживаемости. Несмотря на это, при объединении

результатов всех 11 исследований было продемонстрировано, что ИКС-терапия не оказывает положительного влияния ни на ближайшие, ни на отдаленные показатели смертности. Более того, согласно результатам метаанализа не существует каких-либо отдельных подгрупп пациентов с ХОЗЛ, в которых ИКС-терапия улучшала бы выживаемость.

Таким образом, было продемонстрировано значительное повышение риска пневмонии при использовании ИКС. Этот вопрос все чаще поднимается в медицинской литературе. Учитывая высокую заболеваемость и смертность от пневмонии у пациентов с ХОЗЛ, установление риска этого опасного осложнения имеет большое клиническое значение.

Повышение риска пневмонии на фоне ИКС было более выраженным в недавних клинических исследованиях, что наиболее вероятно связано с улучшением диагностики. Использование четкого определения пневмонии и обострения ХОЗЛ в последующих исследованиях позволит исключить влияние необъективности на истинную взаимосвязь между ИКС-терапией и такими неблагоприятными событиями у пациентов с ХОЗЛ, как пневмония и обострения.

Механизм взаимосвязи ИКС-терапии и пневмонии остается невыясненным. Высказывается предположение, что ИКС могут повышать риск пневмонии у пациентов с ХОЗЛ путем усугубления локальной иммуносупрессии. Как следствие, снижаются защитные способности врожденного иммунитета в отношении бактериальных инфекций и поствирусных суперинфекций. Эта гипотеза поддерживается данными недавнего многоцентрового исследования, в котором было показано, что лечение ИКС у больных ХОЗЛ избирательно снижает легочные биомаркеры системного воспаления. Это подтверждают и результаты настоящего метаанализа, продемонстрировавшие, что лечение ИКС дозозависимо ассоциируется с повышенным риском пневмонии.

Комбинированная терапия ИКС и ДДБА может увеличивать доставку ИКС в дистальные отделы дыхательных путей и таким образом еще больше подавлять местный иммунитет. Так, риск пневмонии был выше на фоне лечения комбинацией ИКС и ДДБА по сравнению с монотерапией.

Интересно отметить, что непродолжительное лечение ИКС (≤2 лет) ассоциировалось с более высоким риском пневмонии, чем ИКС-терапия на протяжении >2 лет. Биологическое объяснение данному феномену на сегодня отсутствует.

Несомненно, установленную в метаанализе связь между ИКС и повышенным риском пневмонии должны учитывать как клиницисты при назначении лечения пациентам с ХОЗЛ, так и ученые при разработке соответствующих руководств, при этом роль ИКС у больных стабильным ХОЗЛ, очевидно, будет пересмотрена.

Выводы

Таким образом, настоящий систематический обзор и метаанализ показали, что ИКС у больных стабильным ХОЗЛ не оказывают значимого влияния на смертность, но при этом достоверно повышают риск пневмонии. Наибольшее повышение риска пневмонии отмечено при назначении высоких доз ИКС, при небольшой длительности ИКС-терапии, на фоне лечения комбинированными препаратами (ИКС + ДДБА) и у пациентов с низким изначальным показателем ОФВ₁. Полученные результаты подчеркивают значимость тщательной оценки соотношения польза/риск от ИКС-терапии у больных стабильным ХОЗЛ.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении. JAMA 2008; 300 (20): 2407-2416

Перевел с англ. Алексей Гладкий

На стр. 29 вниманию читателей предлагаем комментарий ведущего специалиста-пульмонолога, профессора Н.Н. Островского на данную публикацию.

Таблица 2. Подгрупповой анализ влияния ИКС на 1-летнюю смертность, риск пневмонии и переломов

	Количество исследований	Количество пациентов		ОР (95% ДИ)	I ₂ , %
		лечение	контроль		
1-летняя смертность					
В целом	5	4636	4597	0,86 (0,68-1,09)	0
Доза, мг*					
<800	2	462	456	0,57 (0,28-1,20)	30
800-1000	2	455	461	0,80 (0,37-1,74)	0
>1000	3	3719	3680	0,91 (0,71-1,19)	0
Длительность, лет					
≤2	4	1569	1552	0,73 (0,47-1,12)	0
>2	1	3067	3045	0,92 (0,70-1,22)	44
Изначальный ОФВ₁, % от должного					
<40	3	1062	1065	0,72 (0,45-1,16)	0
40-50	2	3574	3532	0,91 (0,70-1,19)	0
>50	0	0	0	-	-
Лечение					
Монотерапия	3	1989	1985	0,78 (0,56-1,10)	0
Комбинированная терапия	5	2647	2612	0,94 (0,68-1,29)	0
Пневмония					
В целом	7	5405	5371	1,34 (1,03-1,75)	72
Доза, мг*					
<800	1	254	255	1,15 (0,42-3,12)	0
800-1000	2	402	401	1,03 (0,30-3,47)	55
>1000	5	4749	4715	1,46 (1,10-1,92)	78
Длительность, лет					
≤2	4	1821	1811	2,12 (1,47-3,05)	0
>2	3	3584	3560	1,14 (0,84-1,54)	85
Изначальный ОФВ₁, % от должного					
<40	3	1314	1324	1,90 (1,26-2,85)	0
40-50	3	3946	3902	1,36 (1,00-1,86)	84
>50	1	145	145	0,67 (0,37-1,20)	0
Лечение					
Монотерапия	4	2308	2295	1,06 (0,67-1,67)	83
Комбинированная терапия	5	3097	3076	1,57 (1,35-1,82)	24
Переломы					
В целом	3	4073	4058	1,09 (0,89-1,33)	29
Доза, мг*					
<800	0	0	0	-	-
800-1000	1	634	643	1,69 (0,41-7,04)	48
>1000	2	3439	3415	1,08 (0,88-1,32)	29
Длительность, лет					
≤2	0	0	0	-	-
>2	3	4073	4058	1,09 (0,89-1,33)	29
Изначальный ОФВ₁, % от должного					
<40	0	0	0	-	-
40-50	2	3439	3415	1,08 (0,88-1,31)	48
>50	1	634	643	1,69 (0,41-7,04)	29
Лечение					
Монотерапия	3	2540	2537	0,98 (0,75-1,29)	36
Комбинированная терапия	1	1533	1521	1,22 (0,91-1,63)	0

*В перерасчете на беклометазон.