C. Vogelmeier, B. Hederer, T. Glaab, H. Schmidt, M.P.M.H. Rutten-van Molken, K.M. Beeh, K.F. Rabe, L.M. Fabbri

Сравнение тиотропия и салметерола в профилактике обострений ХОЗЛ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – одна из ведущих причин инвалидности и смерти во всем мире [1-3]. Обострения ХОЗЛ свидетельствуют о нестабильности или ухудшении клинического статуса пациента и прогрессировании заболевания, они ассоциируются с развитием осложнений, повышенным риском последующих обострений, ухудшением течения сопутствующих заболеваний и общего состояния здоровья, снижением физической активности, нарушением функции легких, а также повышением риска смерти [4-7]. Поэтому профилактика обострений является важнейшей целью лечения ХОЗЛ [1, 2].

В качестве первой линии поддерживающей терапии у пациентов с ХОЗЛ от умеренной до очень тяжелой степени тяжести рекомендованы антихолинергические средства длительного действия или β_2-агонисты длительного действия [1, 2], поскольку обе группы препаратов уменьшают выраженность симптомов, улучшают качество жизни и функцию легких, а также снижают риск обострений и госпитализаций [8-12]. Однако в руководствах по лечению ХОЗЛ не указано, какие препараты являются более предпочтительными – холинолитики или β_2-агонисты длительного действия [1, 2].

Сравнительные исследования показали, что применение тиотропия ассоциируется с более выраженным снижением риска обострений и связанных с ними госпитализаций по сравнению с салметеролом, хотя различия между препаратами не были статистически достоверными [13, 14]. Однако эти исследования были краткосрочными (от 3 до 6 мес), не были разработаны для выявления различий между препаратами по влиянию на риск обострений и не имели для этого достаточной статистической мощности. Исследование POET-COPD (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD) специально разработано для прямого сравнения тиотропия и салметерола по влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений. В этом клиническом испытании не было группы плацебо, поскольку имеются весомые доказательства превосходства и тиотропия, и салметерола над плацебо [8, 12]. Кроме того, сравнение двух групп активного лечения согласуется с растущей в последнее время актуальностью исследований сравнительной эффективности, которые помогают в принятии решения о выборе лечения [15, 16].

Методы

Дизайн и контроль исследования

Однолетнее рандомизированное двойное слепое с двойной маскировкой исследование в параллельных группах проводилось в 725 центрах 25 стран мира и было посвящено сравнению тиотропия (Спирива, «Берингер Ингельхайм») и салметерола (Серевент, «ГлаксоСмитКляйн») по их влиянию на риск развития среднетяжелых и тяжелых обострений ХОЗЛ (далее именуются обострениями) у пациентов с ХОЗЛ от умеренной до очень тяжелой степени тяжести [17]. Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (1996) и руководящими принципами Надлежащей клинической практики (GCP). Перед выполнением какой-либо исследовательской процедуры все пациенты давали письменное информированное согласие. Научный организационный комитет, состоявший из двух ученых и одного стороннего клинического исследователя, совместно с тремя сотрудниками компании «Берингер Ингельхайм» разрабатывали дизайн и концепцию исследования, утверждали план статистического анализа, имели полный доступ к данным и интерпретировали их. Мониторинг на местах и управление клиническими исследовательскими центрами осуществлялись при поддержке контрактной исследовательской организации (PAREXEL). Все авторы принимали участие в написании черновой рукописи, ее последующей доработке и принятии решения о ее подаче в журнал для публикации. Статистический анализ проводился сотрудниками компании-спонсора. Все авторы имели полный доступ к информации и гарантируют точность и полноту данных и расчетов, как и соответствие проведенного исследования протоколу. (Протокол, включая план статистического анализа, вместе с полным текстом данной статьи доступен на сайте NEJM.org.) Независимый этический комитет или экспертный совет каждого центра, принимавшего участие в исследовании, рассматривал и утверждал протокол до начала клинического испытания. Кроме того, были созданы независимый совет по мониторингу данных и безопасности и комитет по оценке смертельных исходов (раздел 10 Приложения, которое также доступно на NEJM.org).

Конечные точки

Первичной конечной точкой исследования избрали время до первого обострения ХОЗЛ, поскольку этот показатель наименее подвержен влиянию таких факторов, как назначение дополнительных препаратов или развитие повторных обострений у некоторых пациентов [17]. Вторичные конечные точки и конечные точки безопасности включали: конечные точки, определяемые временем до наступления события; конечные точки, определяемые количеством событий; серьезные нежелательные явления; смерть (раздел 2 Приложения).

Обострение определялось как усиление или появление более чем одного из симптомов ХОЗЛ (кашель, выделение мокроты, свистящее дыхание, одышка или ощущение стеснения в груди), при этом как минимум один из них должен был сохраняться в течение 3 или более дней и вынуждать лечащего врача начинать лечение системными кортикостероидами и/или антибиотиками (среднетяжелое обострение) или госпитализировать пациента (тяжелое обострение). Конец обострения определяли на основании клинической оценки исследователя. Информацию об обострениях (в соответствии с их определением в этом исследовании) и ресурсах здравоохранения, использованных для их лечения, собирали с помощью анкетирования, которое проводили во время регулярных визитов пациентов в клинику и телефонных контактов. Когда исследователь сообщал о случае пневмонии, у него интересовались, была ли она подтверждена с помощью визуализирующих методов исследования.

Пациенты

Пациенты считались подходящими для включения в исследование при соответствии следующим критериям: возраст ≥40 лет, статус курения ≥10 пачко-лет, установленный диагноз ХОЗЛ, объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) после бронходилатации ≤70% от должного [18], отношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ≤70%, по крайней мере одно документально подтвержденное обострение в течение предыдущего года, потребовавшее назначения системных кортикостероидов или антибиотиков либо госпитализации. Спирометрию (определение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ) проводили на скрининговом визите согласно руководству Американского торакального общества (American Thoracic Society) [19], ее результаты использовали только для определения степени тяжести ХОЗЛ. Измерение постбронходилатационных показателей функции легких выполняли через 30 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола. В одной подгруппе пациентов в течение 4 мес ежедневно определяли пиковую скорость выдоха, а также проводили генотипирование (подробнее см. раздел 5 Приложения); здесь эти данные не приводятся. Полная информация относительно критериев исключения представлена в разделе 6 Приложения.

Процедуры

После двухнедельного вводного периода пациенты, соответствовавшие критериям включения, были рандомизированы для получения в течение года либо 18 мкг тиотропия один раз в сутки через доставочное устройство HandiHaler® («Берингер Ингельхайм») плюс плацебо два раза в сутки через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), либо 50 мкг салметерола два раза в сутки через ДАИ плюс плацебо один раз в сутки через HandiHaler® (подробнее см. раздел 7 Приложения). Всех пациентов инструктировали по применению HandiHaler® и ДАИ на первом (скрининг) и втором (рандомизация) визитах. Исходной сопутствующей медикаментозной терапией считали лечение, которое пациенты получали во время скринингового визита. Пациенты, которые исходно получали тиотропий, должны были на время вводного периода перейти на применение 40 мкг ипратропия 4 раза в сутки и прекратить это лечение в момент рандомизации. Лицам, исходно принимавшим β_2-агонисты длительного действия, было разрешено продолжить использование этих препаратов во время вводного периода. Пациентам, получавшим фиксированные комбинации β_2-агонистов длительного действия и ингаляционных кортикостероидов (ИКС), было дано указание с момента начала периода активного лечения перейти на монотерапию ИКС. Во время двойного слепого периода лечения участникам исследования разрешили продолжать прием их обычных препаратов для терапии ХОЗЛ за исключением антихолинергических средств и β_2-агонистов длительного действия.

После рандомизации визиты в клинику были запланированы на 2, 4, 8 и 12-й месяц, а между визитами должны были осуществляться ежемесячные телефонные звонки пациентам. Участники исследования должны были ежедневно делать записи в дневнике самонаблюдения. Эти записи анализировали на каждом визите с целью оценки приверженности больного лечению и выявления респираторных симптомов, которые могли бы отвечать критериям обострения. Систематическая оценка приверженности в ходе исследования не проводилась. Во время визитов в клинику и ежемесячных телефонных

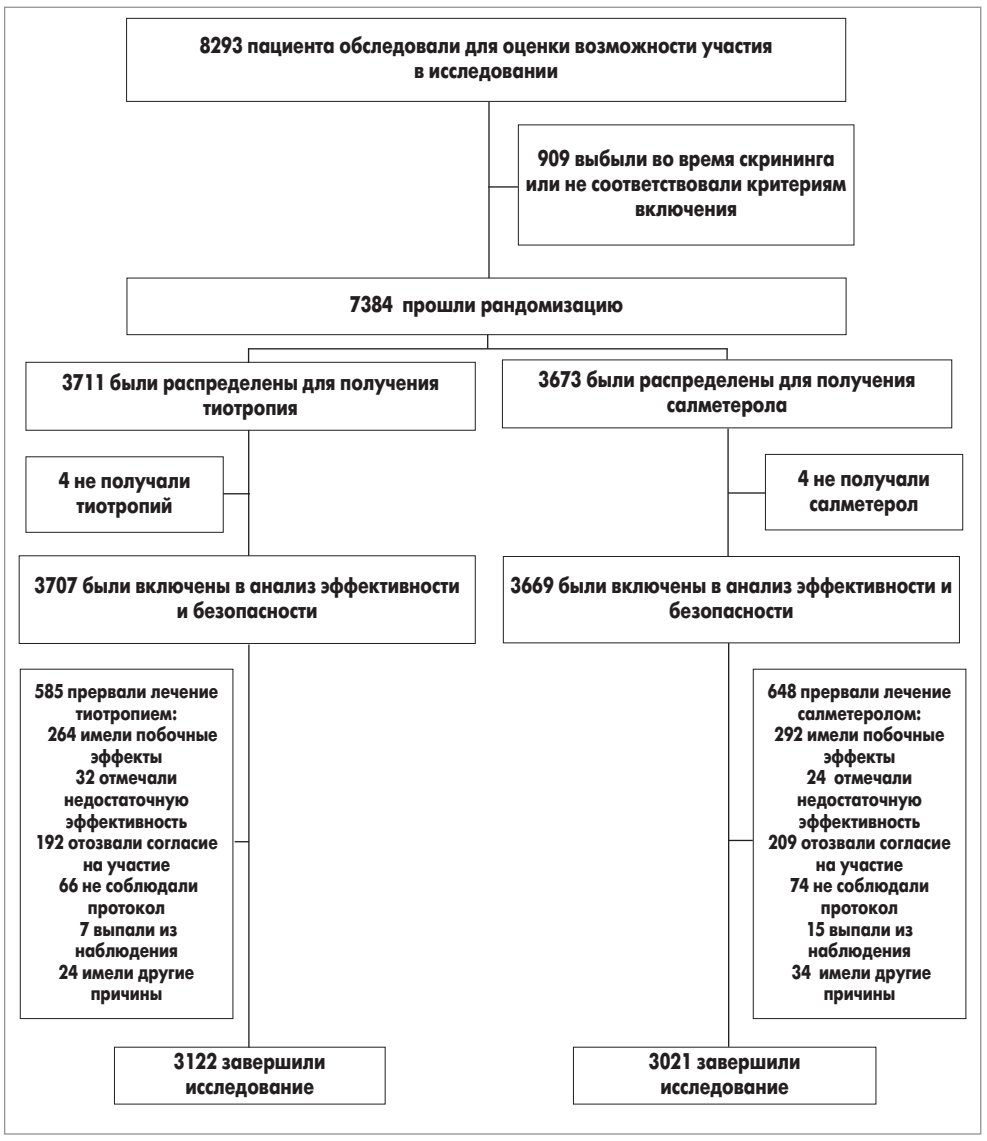


Рис. 1. Скрининг, рандомизация и наблюдение пациентов

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов*

Характеристика	Группа тиотропия (n=3707)	Группа салметерола (n=3669)
Мужской пол, %	74,4	74,9
Возраст, годы	62,9±9,0	62,8±9,0
Статус курения		
курили во время исследования	48,0	48,3
анамнез курения, пачко-лет	38,8±20,0	37,8±19,2
Длительность ХОЗЛ, годы †	8,0±6,7	7,9±6,5
Стадия заболевания по классификации GOLD, % ‡		
II	47,8	49,6
III	43,1	42,1
IV	8,9	7,9
Спирометрия после пробы с бронхолитиком §		
$ОФВ_1$,л	1,41±0,47	1,41±0,45
$ОФВ_1$, % от должного	49,2±13,3	49,4±13,1
ФЖЕЛ, л	2,71±0,81	2,75±0,82
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, %	52,5±10,8	52,4±11,2
Прием препаратов для лечения ХОЗЛ, %		
любой	90,0	89,9
холинолитики		
тиотропий	30,5	30,3
короткого действия	29,3	29,6
β_2-агонисты		
длительного действия ¶	51,5	51,5
короткого действия	52,5	53,4
кортикостероиды		
ингаляционные ¶	53,6	53,3
с тиотропием	18,7	18,2
с β_2-агонистами длительного действия	43,3	43,5
пероральные	2,4	2,3
метилксантины	23,0	21,2

*Значения со знаком плюс-минус представлены как среднее ± стандартное отклонение (m±SD).
† Данные о длительности ХОЗЛ отсутствовали у 15 пациентов в группе тиотропия и 5 в группе салметерола.
‡ Тяжесть ХОЗЛ определяли в соответствии с классификацией GOLD. I стадия ХОЗЛ по классификации GOLD была диагностирована у 23 больных – 0,2% пациентов в группе тиотропия и 0,4% в группе салметерола.
§ Функцию легких оценивали на скрининговом визите (визит 1). Данные о ФЖЕЛ отсутствовали у 1 пациента в группе тиотропия.
¶ Лекарственные средства применялись как в виде отдельных препаратов, так и в виде фиксированных комбинаций.

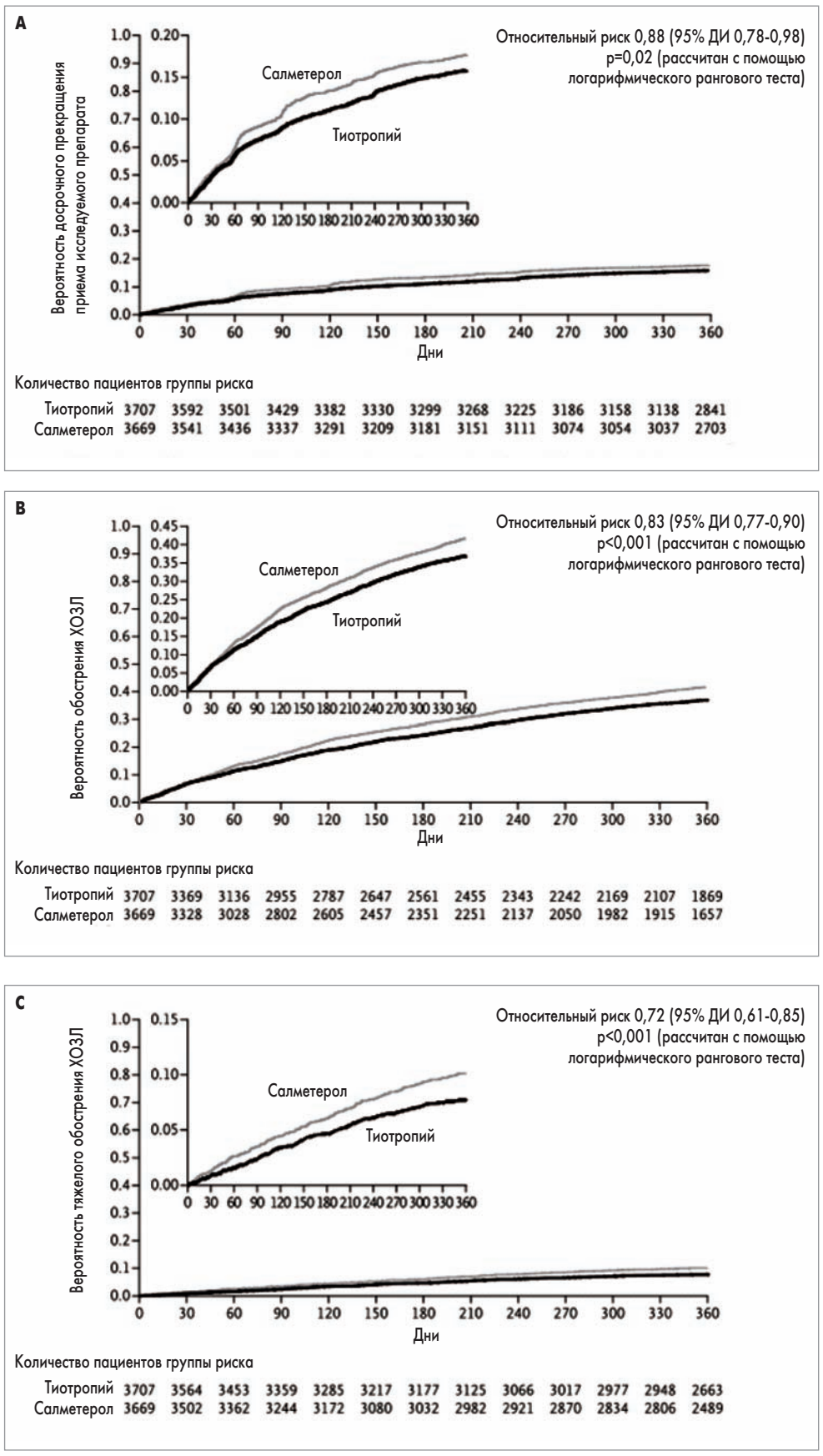


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера для первичных и некоторых вторичных конечных точек
Кривые Каплана-Мейера показывают вероятность досрочного прекращения приема исследуемого препарата (A), вероятность развития первого обострения ХОЗЛ (B) и вероятность развития первого тяжелого обострения ХОЗЛ, которое привело к госпитализации (C) в группах тиотропия и салметерола. Относительный риск рассчитывали с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с учетом таких условий (объединенных), как центр и лечение.

контактов проводили анкетирование с целью сбора подробной информации, касающейся обострений ХОЗЛ, а также регистрировались нежелательные явления, приведшие к досрочному прекращению лечения, и серьезные нежелательные явления, включая фатальные. Пациентов, досрочно прекративших терапию, наблюдали дальше – до конца запланированного периода лечения (360 дней) с целью определения их жизненного статуса (то есть, были ли они живы, а если умерли, то какова основная причина смерти). Информацию о жизненном статусе считали полной для пациентов, которые осуществили все визиты в клинику до 360-го дня включительно, и для тех, кто преждевременно прекратил лечение, но чей жизненный статус был подтвержден на 360-й день. Подробная информация о процедурах рандомизации и сокрытия отнесения участников испытания к той или иной группе приведена в разделе 8 Приложения.

Результаты

Пациенты

Отбор пациентов для включения в исследование проводили с января 2008 по апрель 2009 года. В общей сложности рандомизировали 7384 пациента, при этом как минимум одну дозу исследуемого препарата получили 7376 (3707 в группе тиотропия и 3669 в группе салметерола) (рис. 1). По исходным характеристикам пациентов, в том числе сопутствующим заболеваниям, группы лечения были сопоставимы (табл. 1 и раздел 11 Приложения). В группе тиотропия досрочно выбыло из исследования меньшее количество пациентов, чем в группе салметерола – 585 (15,8%) vs 648 (17,7%). Таким образом, относительный риск для тиотропия по сравнению с салметеролом составил 0,88 (95% доверительный интервал 0,78-0,98; p=0,02). Кривые Каплана-Мейера для времени до прекращения лечения показаны на рисунке 2A. Информация о жизненном статусе на 360-й день лечения была оценена как полная для 99,1% пациентов.

Обострения

Всего в ходе исследования развилось 4411 обострений у 2691 пациента. 44% больных с обострением в начале исследования имели ХОЗЛ умеренной степени тяжести (II стадия в соответствии с классификацией Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD) [1], согласно которой выделяют четыре стадии этого заболевания начиная с I, означающей легкое течение, и завершая IV, указывающей на очень тяжелое течение). Время до первого обострения (первичная конечная точка) в группе тиотропия было на 42 дня больше по сравнению с салметеролом (187 vs 145 дней; определялось время до развития первого обострения как минимум у 25% пациентов, то есть у первого квартиля). Это соответствует сокращению риска с помощью тиотропия на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,77-0,90; p<0,001). На рисунке 2B изображены кривые Каплана-Мейера для времени до первого обострения. Учитывая тот факт, что обострения отмечались менее чем у 50% пациентов (у 2691 из 7376 пациентов или у 36,5%), невозможно было рассчитать среднее время до первого обострения, поэтому вместо этого было определено время до первого обострения у пациентов первого квартиля.

Тиотропий по сравнению с салметеролом достоверно снижал риск развития среднетяжелых обострений на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,79-0,93; p<0,001) и тяжелых на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,61-0,85; p<0,001). Кривые Каплана-Мейера для времени до первого тяжелого обострения представлены на рисунке 2C. Кроме того, тиотропий уменьшал риск развития обострений, требующих лечения системными кортикостероидами, на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,69-0,85; p<0,001), антибиотиками – на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78-0,92; p<0,001), системными кортикостероидами и антибиотиками – на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,68-0,86; p<0,001) (раздел 3 приложения).

Частота обострений на одного пациента в год составила 0,64 случая в группе тиотропия и 0,72 в группе салметерола, что соответствует снижению на 11% с помощью тиотропия (ОР 0,89; 95% ДИ 0,83-0,96; p=0,002). Лечение тиотропием достоверно сокращало частоту среднетяжелых обострений на 7% (0,54 vs 0,59; ОР 0,93; 95% ДИ 0,86-1,00; p=0,048) и тяжелых на 27% (0,09 vs 0,13; ОР 0,73; 95% ДИ 0,66-0,82; p<0,001) (раздел 3 приложения). К тому же тиотропий уменьшал частоту обострений, требующих лечения

Продолжение на стр. 18.

C. Vogelmeier, B. Hederer, T. Glaab, H. Schmidt, M.P.M.H. Rutten-van Molken, K.M. Beeh, K.F. Rabe, L.M. Fabbri

Сравнение тиотропия и салметерола в профилактике обострений ХОЗЛ

Продолжение. Начало на стр. 16.

системными кортикостероидами, на 18% (0,33 vs 0,41; ОР 0,82; 95% ДИ 0,76-0,90; p<0,001), антибиотиками – на 10% (0,53 vs 0,59; ОР 0,90; 95% ДИ 0,84-0,97; p=0,004), системными кортикостероидами и антибиотиками – на 20% (0,23 vs 0,28; ОР 0,80; 95% ДИ 0,73-0,88; p<0,001) (раздел 3 Приложения).

Более высокая эффективность тиотропия по сравнению с салметеролом по влиянию на такие показатели, как время до первого обострения и частота обострений на одного пациента в год, отмечалась во всех предварительно выделенных подгруппах пациентов, разделенных по возрасту, полу, статусу курения (курильщик vs бывший курильщик), тяжести ХОЗЛ (стадии по классификации GOLD), индексу массы тела (ИМТ), применению ИКС в начале исследования (рис. 3, раздел 4 Приложения). Отмечена тенденция к более высокой эффективности тиотропия у пациентов с низким ИМТ или с очень тяжелым течением ХОЗЛ (рис. 3). Однако показатель p для различий между подгруппами по эффективности лечения составил 0,17 для ИМТ и 0,05 для стадии ХОЗЛ. Post hoc анализ показал сопоставимое снижение риска обострений с помощью тиотропия по сравнению с салметеролом в двух подгруппах – у 2932 пациентов, получавших сопутствующую терапию ИКС в период активного лечения (ОР 0,91; 95% ДИ 0,82-1,02), и у 4046 пациентов, которые не использовали ИКС во время активного лечения (ОР 0,81; 95% ДИ 0,72-0,91). Также был проведен подгрупповой анализ эффективности терапии у пациентов, которые получали ИКС исходно, но не применяли их в период активного лечения, и у пациентов, которые получали ИКС исходно и продолжали их применение во время активного лечения. Он показал, что в группе тиотропия частота обострений среди 395 участников, которые прекратили использование ИКС, составила 0,67 эпизода на одного пациента в год (95% ДИ 0,57-0,79), а у 1452 пациентов, которые продолжили применение этих препаратов, – 0,78 (95% ДИ 0,73-0,85). В группе салметерола частота обострений среди 416 пациентов, которые прекратили прием ИКС, составила 0,86 эпизода на одного пациента в год (95% ДИ 0,74-0,99), а среди 1401 участника, продолжившего их прием, – 0,81 (95% ДИ 0,75-0,88).

Безопасность

Серьезные нежелательные явления во время периода активного лечения зарегистрированы у 545 пациентов (14,7%) в группе тиотропия и у 606 (16,5%) в группе салметерола (табл. 2). Наиболее частыми нежелательными явлениями с частотой ≥0,5% были обострения ХОЗЛ, которые отмечены у 270 пациентов (7,3%) в группе тиотропия и у 335 (9,1%) в группе салметерола (раздел 12 Приложения). Всего сообщалось о 180 случаях пневмонии, из которых 158 (87,8%) были подтверждены рентгенологически (70 в группе тиотропия и 88 в группе салметерола). Среди участников исследования, которые получали сопутствующую терапию ИКС в течение не менее чем одного дня в период активного лечения, у большего количества был зарегистрирован как минимум один рентгенологически подтвержденный эпизод пневмонии по сравнению с теми, кто не принимал ИКС во время активного лечения – 89 из 3330 пациентов (2,7%), в том числе с необходимостью госпитализации в 72 случаях, vs 59 из 4046 пациентов (1,5%), в том числе с необходимостью госпитализации в 46 случаях. Во время запланированного периода лечения длительностью 360 дней зафиксировано 142 случая смерти (включая смерть пациентов, которые досрочно выбыли из исследования и жизненный статус которых оценивался через 360 дней): 64 в группе тиотропия и 78 в группе салметерола (ОР смерти для группы тиотропия 0,81; 95% ДИ 0,58-1,13). Дополнительная информация представлена в разделе 13 Приложения.

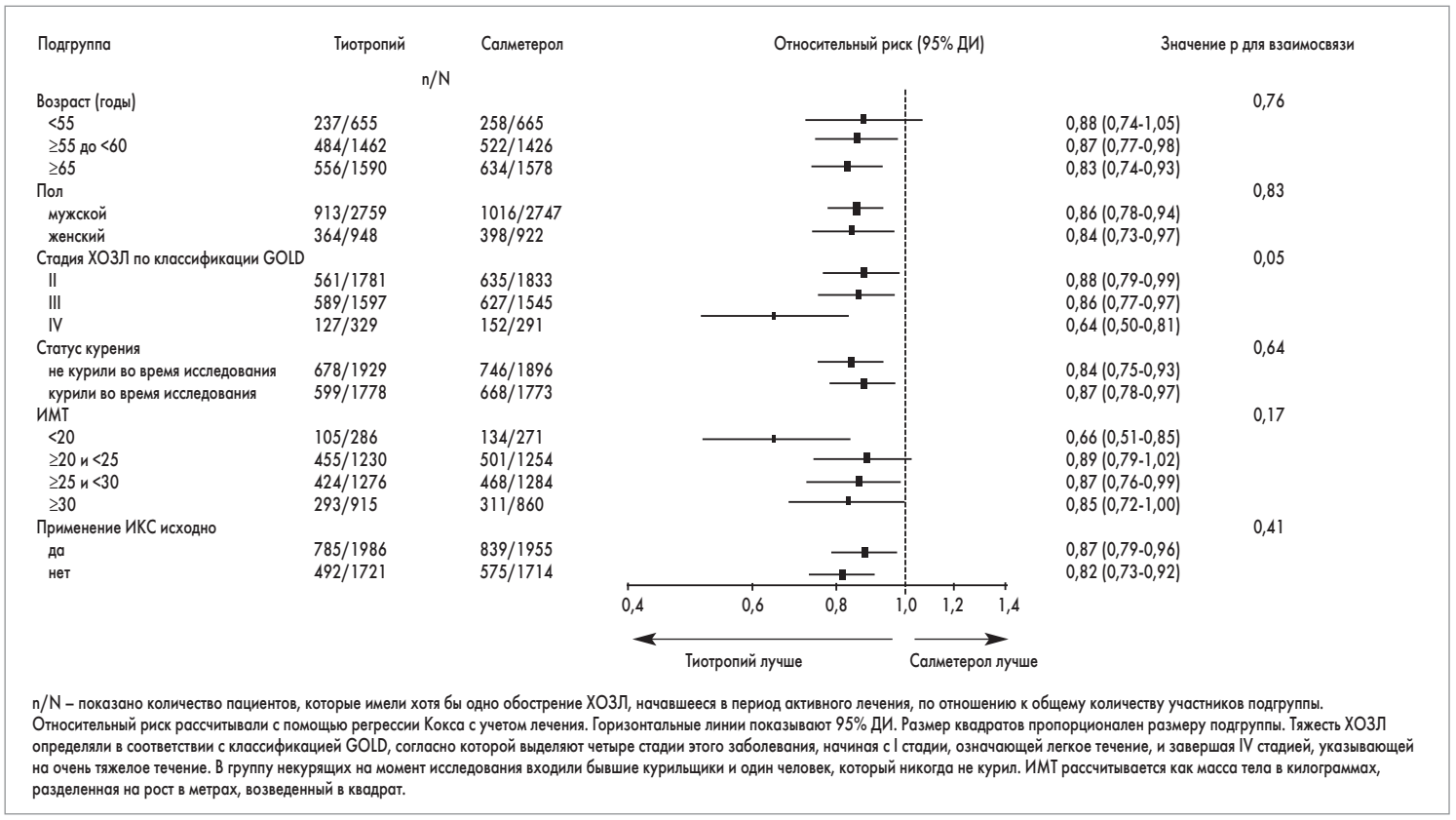
Обсуждение

Тиотропий по сравнению с салметеролом достоверно увеличивал время до первого среднетяжелого или тяжелого обострения ХОЗЛ и достоверно снижал частоту обострений за год у пациентов с ХОЗЛ от умеренной до очень тяжелой степени тяжести. Преимущества тиотропия сохранялись во всех основных подгруппах пациентов, которые рассматривались в данном исследовании, и не зависели от сопутствующей терапии ИКС.

Это однолетнее исследование было специально разработано и имело достаточную статистическую мощность для оценки такой конечной точки, как частота среднетяжелых и тяжелых обострений – одного из наиболее значимых клинических исходов, представляющих собой серьезное бремя для семей пациентов, лиц и организаций, обеспечивающих уход за больными, учреждений здравоохранения и организаций, оплачивающих медицинское обслуживание [4-6]. Любое обострение, которое удалось предотвратить, выгодно как пациенту, так и системе здравоохранения, поэтому их профилактика является важной целью лечения ХОЗЛ [1, 2]. Проведенные ранее масштабные продолжительные исследования показали, что и салметерол, и тиотропий снижают частоту обострений [8, 12]. Однако до настоящего времени не было данных по прямому сравнению этих двух препаратов; поэтому в современных клинических руководствах не отдается предпочтение какому-либо одному бронхолитику длительного действия для лечения пациентов с ХОЗЛ [1, 2].

Анализ Каплана-Мейера такого показателя, как время до первого обострения, показывает, что преимущество тиотропия перед салметеролом становилось очевидным уже приблизительно через месяц после начала лечения и сохранялось в течение всего периода исследования. При этом представляется маловероятным, что различие в пользу тиотропия было обусловлено более ранним прекращением лечения у пациентов группы салметерола, которые не отвечали на терапию этим препаратом. Для тиотропия и салметерола показана способность уменьшать ограничение воздушного потока и гиперинфляцию, но они также могут оказывать прямое или опосредованное влияние на различные звенья воспалительного процесса в легких [21, 22]. Однако вклад этих механизмов в обнаруженные в этом исследовании различия конечных точек, связанных с обострениями, еще предстоит определить. Могут ли обнаруженные различия быть результатом отличий в аэрозольных системах, размере частиц аэрозоля или доставке лекарства в легкие, также неизвестно.

Частота обострений в год в этом исследовании была ниже, чем в более ранних масштабных исследованиях с участием пациентов с ХОЗЛ, таких как TRISTAN (Trial of Inhaled Steroids and Long-acting β_2 Agonists) [23] и TORCH (Towards a Revolution in COPD Health trial; NCT00268216) [8], сопоставима с частотой в исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium trial; NCT00144339) [12] и превышала соответствующий показатель в недавно завершившемся однолетнем



n/N – показано количество пациентов, которые имели хотя бы одно обострение ХОЗЛ, начавшееся в период активного лечения, по отношению к общему количеству участников подгруппы. Относительный риск рассчитывали с помощью регрессии Кокса с учетом лечения. Горизонтальные линии показывают 95% ДИ. Размер квадратов пропорционален размеру подгруппы. Тяжесть ХОЗЛ определяли в соответствии с классификацией GOLD, согласно которой выделяют четыре стадии этого заболевания, начиная с I стадии, означающей легкое течение, и завершая IV стадией, указывающей на очень тяжелое течение. В группу некурящих на момент исследования входили бывшие курильщики и один человек, который никогда не курил. ИМТ рассчитывается как масса тела в килограммах, разделенная на рост в метрах, возведенный в квадрат.

Рис. 3. Подгрупповой анализ первичных конечных точек

Таблица 2. Частота серьезных нежелательных явлений в соответствии с системно-органным классом*

Серьезные нежелательные явления	Тиотропий (n=3707)		Салметерол (n=3669)		Относительный риск для тиотропия по сравнению с салметеролом (95% ДИ)
	Количество случаев (%)	Частота на 100 пациенто-лет	Количество случаев (%)	Частота на 100 пациенто-лет	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	300 (8,1)	8,66	366 (10,0)	10,99	0,79 (0,68-0,92)
Инфекции	96 (2,6)	2,96	109 (3,0)	3,15	0,85 (0,65-1,12)
Кардиальные	98 (2,6)	2,73	85 (2,3)	2,44	1,12 (0,84-1,50)
Новообразования	51 (1,4)	1,42	43 (1,2)	1,23	1,15 (0,77-1,73)
Сосудистые	37 (1,0)	1,03	25 (0,7)	0,71	1,44 (0,87-2,39)
Гастроинтестинальные	32 (0,9)	0,89	32 (0,9)	0,92	0,97 (0,59-1,58)
Неврологические	28 (0,8)	0,78	29 (0,8)	0,83	0,94 (0,56-1,58)
Нарушение общего состояния †	16 (0,4)	0,44	27 (0,7)	0,77	0,57 (0,31-1,07)
Травмы, отравления и осложнения процедур	22 (0,6)	0,61	19 (0,5)	0,54	1,13 (0,61-2,08)
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	10 (0,3)	0,28	22 (0,6)	0,63	0,44 (0,21-0,93)

* Представлены показатели частоты (на 100 пациенто-лет) и относительного риска серьезных нежелательных явлений, которые развивались с момента активного лечения и до 30-го дня после приема последней дозы исследуемого препарата. Приведены те нежелательные явления, которые регистрировали по меньшей мере у 0,5% пациентов в любой из исследуемых групп. Нежелательные явления классифицируются в соответствии с системно-органными классами MedDRA (Медицинского словаря регуляторной деятельности).
† Категория включает такие диагностические единицы, как смерть и внезапная смерть.

исследовании, в котором сравнивали эффективность двух β_2-агонистов длительного действия [24]. Эта вариабельность может быть результатом отличий критериев включения и разрешенных для применения в ходе исследования сопутствующих препаратов, например ИКС. В нашем исследовании в соответствии с современными рекомендациями сопутствующая терапия ИКС разрешалась, но не являлась обязательной, так как значительная часть участников испытания имели ХОЗЛ умеренной степени тяжести (стадия II по классификации GOLD). Приблизительно 40% пациентов регулярно получали сопутствующую терапию ИКС в течение периода активного лечения. Post hoc анализ показал, что лечение тиотропием снижает риск обострений в большей степени, чем терапия салметеролом, как у больных, которые получали ИКС, так и у тех, кто эти препараты не применял в ходе исследования. Это означает, что преимущество тиотропия не зависит от применения ИКС.

Кроме того, частота обострений у пациентов из группы тиотропия, которые исходно получали ИКС, но не продолжали прием этих препаратов в ходе исследования, не превышала таковую у больных из группы тиотропия, которые принимали ИКС исходно и продолжали использовать их в течение периода активного лечения. Эти данные согласуются с результатами исследования COSMIC (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization study), в котором было показано, что отмена флутиказона на год после трехмесячного вводного периода с применением фиксированной комбинации флутиказона и салметерола не ассоциируется с повышением частоты среднетяжелых или тяжелых обострений [25].

В других исследованиях с участием пациентов с ХОЗЛ наблюдались отличия между группами лечения по количеству пациентов, которые досрочно прекратили прием изучаемого препарата, и чаще всего их объясняли различной эффективностью и/или безопасностью препаратов, применявшихся в исследовании [7, 12, 26, 27]. Мы также отметили достоверно более высокую частоту преждевременного прекращения лечения в группе салметерола по сравнению с группой тиотропия. Однако по сравнению с межгрупповой разницей, которая наблюдалась в других плацебо-контролируемых исследованиях, абсолютная разница в нашем клиническом испытании была достаточно небольшой (1,9 процентных пункта).

И тиотропий, и салметерол продемонстрировали профили безопасности, хорошо описанные в литературе [28-31]. В целом, частота серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений, потребовавших прекращения лечения, и частота фатальных событий были сопоставимы в обеих группах лечения.

Таким образом, у пациентов с ХОЗЛ от умеренной до очень тяжелой степени тяжести и наличием обострений в анамнезе тиотропий был более эффективен, чем салметерол, в отношении всех связанных с обострениями конечных точек, которые оценивались в данном исследовании, и во всех основных подгруппах пациентов. Результаты этого масштабного клинического испытания предоставили данные, на основании которых можно сделать выбор бронхолитика длительного действия для поддерживающей терапии ХОЗЛ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2009 update. (http://www.goldcopd.com.)
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre, 2010. (http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English.)
3. Niewoehner D.E. Outpatient management of severe COPD. N Engl J Med 2010; 362: 1407-16.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847-52. [Erratum, Thorax 2008; 63: 753.]
5. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P., Salcedo E., Navarro M., Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 925-31.
6. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet 2007; 370: 786-96.
7. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010; 363: 1128-38.
8. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356: 775-89.
9. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002; 19: 217-24.
10. Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957-65.
11. Rennard S.I., Anderson W., ZuWallack R. et al. Use of a long-acting inhaled b2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1087-92.
12. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359: 1543-54.
13. Briggs D.D. Jr., Covelli H., Lapidus R., Bhattycharya S., Kesten S., Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther 2005; 18: 397-404.
14. Brusasco V., Hodder R., Miravitlles M., Korducki L., Towse L., Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax 2003; 58: 399-404. [Erratum, Thorax 2005; 60: 105.]
15. Mushlin A.I., Ghomrawi H. Health care reform and the need for comparative-effectiveness research. N Engl J Med 2010; 362(3): e6. (Available at NEJM.org.)
16. Sawicki P.T. Communal responsibility for health care – the example of benefit assessment in Germany. N Engl J Med 2009; 361(20): e42. (Available at NEJM.org.)
17. Beeh K.M., Hederer B., Glaab T. et al. Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 119-25.
18. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. Lung volumes and forced ventilatory flows: Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal: official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993; 16: 5-40.
19. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107-36.
20. Keene O.N., Vestbo J., Anderson J.A. et al. Methods for therapeutic trials in COPD: lessons from the TORCH trial. Eur Respir J 2009; 34: 1018-23.
21. Bateman E.D., Rennard S., Barnes P.J. et al. Alternative mechanisms for tiotropium. Pulm Pharmacol Ther 2009; 22: 533-42.
22. Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. Chest 2001; 120: 258-70.
23. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 449-56. [Erratum, Lancet 2003; 361: 1660.]
24. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010; 65: 473-9.
25. Wouters E.F., Postma D.S., Fokkens B. et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. Thorax 2005; 60: 480-7.
26. Calverley P.M., Spencer S., Willits L., Burge P.S., Jones P.W. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. Chest 2003; 124: 1350-6.
27. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C. et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 143: 317-26.
28. Celli B., Decramer M., Leimer I., Vogel U., Kesten S., Tashkin D.P. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest 2010; 137: 20-30.
29. Kesten S., Celli B., Decramer M., Leimer I., Tashkin D. Tiotropium HandiHaler in the treatment of COPD: a safety review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 397-409.
30. Ferguson G.T., Funck-Brentano C., Fischer T., Darken P., Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. Chest 2003; 123: 1817-24.
31. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. Thorax 2010; 65: 719-25.

New England Journal of Medicine 2011 Mar.
Vol. 364(12): 1093-1103

Статья напечатана в сокращении.

Перевод с англ. ***Натальи Мищенко***

Дайджест

Курение кальяна и функция легких: данные метаанализа

Несмотря на то что курение кальяна характерно для жителей стран Ближнего Востока, в последние годы он становится все более популярным в западных странах, при этом подавляющая часть курильщиков считает кальян более безопасным видом табакокурения. В связи с этим американские ученые из Государственного Нью-Йоркского университета решили определить, влияет ли курение кальяна на функцию легких, а также сравнить негативное воздействие курения сигарет и кальяна.

При поиске, выборе и анализе рандомизированных исследований авторы систематического обзора руководствовались положениями Кокрановского сотрудничества. Ученые провели два отдельных метаанализа, в которых сравнили показатели функции легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), индекс $ОФВ_1$/ФЖЕЛ) у курильщиков кальяна и некурящих, а также у курильщиков кальяна и сигарет.

В метаанализ было включено шесть исследований. Оказалось, что курение кальяна сопровождалось снижением показателей $ОФВ_1$ на 4,04% по сравнению с некурящими (стандартизированная разность средних (СРС) -0,43; 95% ДИ -0,58 до -0,29), тенденцией к снижению ФЖЕЛ на 1,38% (СРС -0,15; 95% ДИ -0,34 до 0,04) и снижением индекса $ОФВ_1$/ФЖЕЛ на 3,08% (СРС -0,46; 95% ДИ -0,93 до 0,01). Показатели функции легких у курильщиков кальяна достоверно не отличались от таковых у курильщиков сигарет.

Авторы метаанализа сделали вывод, что курение кальяна негативно влияет на показатели функции легких и может оказывать такое же негативное воздействие на состояние дыхательной системы, как и курение сигарет. Кроме того, D. Raad и соавт. высказали предположение, что курение кальяна может провоцировать развитие хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Raad D. et al. Chest 2011; 139: 4764-4774

Риск развития ХОЗЛ у некурящих

Известно, что ХОЗЛ чаще диагностируют у заядлых курильщиков; однако некоторые больные ХОЗЛ в течение жизни не выкурили ни одной сигареты. Австрийские ученые под руководством B. Lamprecht попытались установить факторы риска развития ХОЗЛ у некурящих.

Ученые проанализировали результаты международного популяционного исследования Burden of Obstructive Lung Disease, в котором принял участие 4291 больной ХОЗЛ. В этом исследовании ХОЗЛ диагностировали в соответствии с положениями руководства Глобальной инициативы по лечению обструктивных заболеваний легких (GOLD): по значению индекса $ОФВ_1$/ФЖЕЛ после применения бронходилататора.

Среди обследованных у 6,6% пациентов диагностировали ХОЗЛ легкой степени тяжести (стадия I по классификации GOLD), у 5,6% больных – средней тяжести/тяжелое ХОЗЛ (стадия II+ по классификации GOLD). Несмотря на то что некурящие пациенты реже страдали ХОЗЛ и у них отмечалось более легкое течение заболевания по сравнению с заядлыми курильщиками, доля некурящих больных ХОЗЛ II+ стадии составила 23,3% (240/1031). Оказалось, что риск развития ХОЗЛ у некурящих увеличивается с возрастом и индексом массы тела. Максимальный риск развития ХОЗЛ зафиксирован у лиц женского пола, пациентов с низким уровнем образования, перенесших в раннем детском возрасте тяжелое заболевание легких.

Lamprecht B. et al. Chest 2011; 139: 4752-4763

Биохимические маркеры летального исхода при обострении ХОЗЛ

Известно, что у больных ХОЗЛ увеличивается уровень таких биохимических маркеров сердечно-сосудистой патологии, как N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонин Т. Ученые из Университетского госпиталя г. Гамильтона (Новая Зеландия) под руководством C. Chang изучали концентрацию этих биомаркеров у больных ХОЗЛ, госпитализированных по поводу обострения заболевания и не имевших при поступлении острой кардиологической патологии. В качестве первичной конечной точки исследования был выбран показатель общей смертности к 30-му дню пребывания в стационаре.

Оказалось, что у 27,5% (65/244) больных ХОЗЛ имело место увеличение концентрации NT-proBNP (>220 пмоль/л). Высокий уровень NT-proBNP положительно коррелировал со смертностью на 30-й день (относительный риск (ОР) 9,0; 95% ДИ 3,1-26,2; p<0,001). У 16,6% (40/241) больных ученые зафиксировали увеличение содержания тропонина Т (>0,03 мкг/л), высокая концентрация которого также являлась прогностическим маркером 30-дневной смертности (ОР 6,3; 95% ДИ 2,4-16,5; p<0,001). Выявленные корреляционные связи между изучаемыми показателями сохранялись после учета влияния других клинических и лабораторных маркеров смертности (парциального давления CO_2, индекса массы тела, суммарного количества баллов по шкале CURB-65).

Ученые предположили, что одновременное повышение NT-proBNP и тропонина Т крайне негативно сказывается на течении заболевания: у больных с высокими уровнями NT-proBNP и тропонина Т показатели смертности к 30-му дню пребывания в стационаре были в 15 раз выше по сравнению с таковыми у пациентов с нормальными значениями этих биохимических маркеров.

C. Chang и соавт. пришли к выводу, что NT-proBNP и тропонин Т являются независимыми прогностическими маркерами раннего летального исхода у больных ХОЗЛ, пребывающих на стационарном лечении по поводу обострения заболевания.

Chang C. et al. Thorax. Published Online First 7 April 2011

Матриксная металлопротеиназа-9 – прогностический маркер состояния легких у больных с недостаточностью α_1-антитрипсина

Группа ученых под руководством T. Omachi изучала возможность использования матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в качестве прогностического маркера состояния легких у больных с недостаточностью α_1-антитрипсина и эмфиземой легких. Показатели функции легких, плотности легочной ткани, ММП-9, теста с возрастающим темпом ходьбы определяли при включении пациентов в исследование и по завершении динамического наблюдения.

Ученые зафиксировали достоверную корреляционную связь между исходно высоким уровнем ММП-9 и низкими значениями $ОФВ_1$ (p<0,03), ФЖЕЛ (p<0,001), снижением сатурации кислорода (p=0,02), проходимой дистанцией при выполнении теста с возрастающим темпом ходьбы (p=0,02). Плотность легочной ткани и общая емкость легких не зависели от уровня ММП-9. По уровню ММП-9 авторы прогнозировали снижение сатурации кислорода (p<0,001), уменьшение плотности легочной ткани (p=0,003), повышение общей емкости легких (p=0,02), развитие обострения ХОЗЛ (p=0,003).

Omachi T. et al. Respiratory Research 2011, doi:10.1186/1465-9921-12-35

Подготовила ***Лада Матвеева***