



# Медикаментозная терапия обострений ХОЗЛ с позиции доказательной медицины

В этой статье представлены обзоры Кокрановского сотрудничества, в которых суммирована доказательная база эффективности и безопасности препаратов, наиболее широко применяемых для лечения обострений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) – бронхолитиков, кортикостероидов и антибиотиков.

## Антихолинергические бронходилататоры vs $\beta_2$ -агонисты при обострении ХОЗЛ

Ингаляционные бронхолитики являются основными препаратами в лечении обострений ХОЗЛ. В рутинной практике используют два типа препаратов этой группы, как по отдельности, так и в комбинации – антихолинергические средства и  $\beta_2$ -агонисты. Цель данного обзора Кокрановского сотрудничества – оценка эффективности антихолинергических препаратов по влиянию на функцию легких и выраженность одышки у пациентов с обострением ХОЗЛ в сравнении с плацебо или  $\beta_2$ -агонистами короткого действия.

Поиск исследований по данной проблеме проводили в базах данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL и Cochrane COPD Trials Register, используя такие ключевые слова: бронходилататор, ипратропий, окситропия. Списки цитированной литературы к каждой из включенных в обзор публикаций изучали на предмет наличия дополнительных сообщений об исследованиях.

В обзор включали клинические испытания, в которых принимали участие взрослые пациенты с подтвержденным диагнозом ХОЗЛ и наличием симптомов, соответствующих критериям обострения ХОЗЛ. Были рассмотрены все рандомизированные контролируемые исследования, в которых ингаляционные препараты ипратропия бромид или окситропия бромид сравнивали с адекватным контролем (плацебо, другие бронходилататоры или комбинированные препараты). Исследования с участием пациентов с обострением бронхиальной астмы или тех, кому требовалась искусственная вентиляция легких, были исключены.

В четырех испытаниях сравнивали краткосрочные эффекты ипратропия бромид и  $\beta_2$ -агонистов. В отношении краткосрочных (до 90 мин) изменений объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) между группами пациентов, получавшими ипратропия бромид и  $\beta_2$ -агонисты, не было установлено достоверных отличий. Разница между группами была сопоставимой во всех исследованиях, а при объединенном анализе взвешенная разница средних (ВРС) составила 0,0 литра (95% доверительный интервал от -0,19 до 0,19). Не было отмечено и достоверного дополнительного увеличения ОФВ<sub>1</sub> при добавлении ипратропия к  $\beta_2$ -агонисту: ВРС составила 0,02 л (95% ДИ от -0,08 до 0,12). В отношении долгосрочного эффекта (через 24 ч) комбинации ипратропия бромид и  $\beta_2$ -агониста был получен похожий результат: ВРС 0,05 л (95% ДИ от -0,14 до 0,05). Ни одно из двух исследований не показало достоверного изменения РаО<sub>2</sub>, как краткого, так и долгосрочного, при сравнении ипратропия и  $\beta_2$ -агониста, хотя в одном из них было установлено увеличение РаО<sub>2</sub> у лиц, получавших ипратропия бромид, через 60 мин. Нежелательные реакции на лекарства включали сухость во рту и тремор.

Авторы обзора сделали вывод, что нет доказательств того, что применение ипратропия бромид приводит к более выраженной бронходилатации по сравнению с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия при обострении ХОЗЛ. Комбинация  $\beta_2$ -агониста и ипратропия не обеспечивает, по всей видимости, дополнительного увеличения ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с применением этих бронхолитиков по отдельности.

D.C. McCrory, C.D. Brown. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (4): CD003900 (последнее обновление – The Cochrane Library, 2008, Issue 4)

## Системные кортикостероиды при обострении ХОЗЛ

Системные кортикостероиды широко используются для лечения обострений ХОЗЛ в сочетании с другими методами лечения, включающими антибиотики, кислородотерапию и бронходилататоры. Целью этого обзора Кокрановского сотрудничества была оценка влияния кортикостероидов, применяемых парентерально или перорально, на исходы обострения ХОЗЛ.

Поиск исследований, посвященных данной проблеме, проводили в регистре Cochrane Airways Group COPD RCT register, а также в списках цитированной литературы к публикациям по результатам рандомизированных контролируемых исследований и обзорным статьям. Авторы обзора также запрашивали у исследователей, проводивших найденные рандомизированные контролируемые исследования, информацию о других испытаниях, посвященных данной проблеме, с опубликованными или неопубликованными результатами. Последний раз поиск проводили в августе 2008 года.

В обзор включали рандомизированные контролируемые исследования, в которых кортикостероиды, назначавшиеся парентерально или перорально, сравнивали с соответствующим плацебо. Другие вмешательства, например применение бронхолитиков и антибиотиков, были стандартизированы. Исключали исследования с участием пациентов с обострением бронхиальной астмы.

Критериям включения соответствовали 11 исследований (n=1081), данные 10 из них были использованы для анализа (n=1051). Было отмечено достоверно меньшее количество случаев неудачи лечения в течение 30-дневного периода у пациентов, получавших кортикостероиды: отношение шансов составило 0,5 (95% ДИ от 0,36 до 0,69) и относительный риск – 0,78 (95% ДИ от 0,63 до 0,97). Необходимо было пролечить системными кортикостероидами 10 пациентов (95% ДИ от 7 до 16), чтобы предотвратить один случай неудачи лечения за указанный период времени. Продолжительность госпитализации была значительно меньше у пациентов, которых лечили кортикостероидами. Так, средняя разница с больными, получавшими плацебо, составила -1,22 дней (95% ДИ от -2,26 до -0,18). В отношении ОФВ<sub>1</sub> были отмечены достоверные преимущества терапии: средняя разница показателя в ранней временной точке (к 72 ч) составила 140 мл (95% ДИ от 90 до 190 мл), к концу лечения (до 15 дней) – 80 мл (95% ДИ от 10 до 160). Наблюдалось достоверное уменьшение выраженности одышки и улучшение показателей газов крови в обеих временных точках. Не было показано достоверного влияния на смертность. Применение системных кортикостероидов ассоциировалось с повышением риска нежелательных явлений (ОШ 2,33; 95% ДИ от 1,6 до 3,4). Количество пациентов, которых необходимо было пролечить для того, чтобы развилось одно дополнительное нежелательное явление, составило 5 (95% ДИ от 4 до 9). Существенно повышался риск гипергликемии (ОШ 4,95; 95% ДИ от 2,47 до 9,91).

Таким образом, терапия обострений ХОЗЛ пероральными или парентеральными кортикостероидами значительно снижает риск неудачи лечения и необходимости оказания дополнительной медицинской помощи, а также сокращает

срок пребывания пациента в стационаре. Кроме того, применение этих препаратов обеспечивает более значительное улучшение функции легких и уменьшение выраженности одышки, причем это улучшение сохраняется в течение всего периода лечения. В то же время терапия системными кортикостероидами существенно повышает риск нежелательных лекарственных реакций. Необходимо более четко определить оптимальную дозу и длительность лечения этими препаратами при обострении ХОЗЛ.

J.A. Walters et al. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21; (1): CD001288

## Метилксантин при обострении ХОЗЛ

В настоящее время в большинстве международных клинических руководств рекомендуется применение метилксантинов (например, теофиллина, аминофиллина) для лечения тяжелых обострений ХОЗЛ, однако клинические исследования, на результатах которых базируется эта рекомендация, небольшие по масштабу и не имеют большой статистической мощности. Чтобы определить, имеют ли метилксантины преимущества перед плацебо в лечении обострений ХОЗЛ, был проведен этот обзор Кокрановского сотрудничества.

Поиск исследований, посвященных данной проблеме, проводили в регистре Cochrane Airways Review Group COPD Register, в котором собраны результаты систематического поиска в базах данных CINAHL, EMBASE, MEDLINE и CENTRAL и ручного поиска в 20 журналах по респираторной медицине. За дополнительной информацией обращались к авторам исследований и экспертам в данной области, а также проводили поиск в списках цитированной литературы к публикациям по результатам найденных исследований и к обзорным статьям.

В обзор включали рандомизированные контролируемые исследования, в которых пациентов с обострением ХОЗЛ лечили метилксантинами (перорально или внутривенно) или плацебо в дополнение к традиционным схемам терапии.

Из 29 идентифицированных ссылок критериям включения соответствовали четыре рандомизированных контролируемых исследования (n=169). Среднее изменение показателя ОФВ<sub>1</sub> через 2 ч было сопоставимым в группах метилксантина и плацебо. Данные о клинических исходах были скудными. Отмечена тенденция к уменьшению частоты госпитализации и длительности пребывания в стационаре, которая, однако, компенсировалась тенденцией к более высокой частоте рецидивов в течение первой недели. Изменения показателей выраженности симптомов были статистически недостоверными. Метилксантины чаще, чем плацебо, вызывали тошноту и рвоту (ОШ 4,6; 95% ДИ от 1,7 до 12,6), а также отмечена тенденция к повышению частоты тремора, ощущения сердцебиения и аритмий.

Авторы обзора пришли к заключению, что с учетом имеющейся в настоящее время доказательной базы метилксантины не следует использовать для лечения обострений ХОЗЛ. Потенциальные положительные эффекты на функцию легких и клинические конечные точки являются незначительно выраженными и нестабильными, в то время как частота побочных эффектов существенно возрастает. Если же врач считает целесообразным назначение метилксантинов при обострении ХОЗЛ, то предпочтение следует отдавать более селективным препаратам, испытанным в крупных рандомизированных исследованиях.

R.G. Barr et al. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (2): CD002168 (последнее обновление – The Cochrane Library, 2008, Issue 4)

## Антибиотики при обострении ХОЗЛ

Большинство пациентов с обострением ХОЗЛ лечат антибиотиками. Однако польза от их использования в данной клинической ситуации остается не до конца определенной. Некоторые контролируемые исследования показали преимущества применения антибиотиков при обострении ХОЗЛ (Berry, 1960; Pines, 1972), а другие – нет (Elmes, 1965; Nicotra, 1982). Цель данного систематического обзора литературы, выполненного экспертами Кокрановского сотрудничества, – оценка целесообразности применения антибиотиков при обострении ХОЗЛ.

Поиск исследований по этой проблеме проводили в базах данных CENTRAL (The Cochrane Library, Issue 4, 2005); MEDLINE (с 1966 г. до декабря 2005 г.); EMBASE (с 1974 г. до декабря 2005 г.); Web of Science (декабрь 2005 г.) и других электронных баз данных.

В обзор включали рандомизированные контролируемые исследования с участием пациентов с обострением ХОЗЛ, в которых сравнивали антибиотики (длительность курса не менее 5 дней) с плацебо.

Критериям включения соответствовало 11 исследований с общим количеством участников 917. В 10 исследованиях диагностическими критериями обострения ХОЗЛ служили усиление кашля, увеличение объема мокроты и ее гнойности. Данные наблюдения за 857 пациентами были использованы для оценки конечных точек, в том числе смертности, частоты терапевтической неудачи, увеличения объема мокроты, гнойности мокроты, РаСО<sub>2</sub>, РаО<sub>2</sub>, пиковой скорости выдоха и частоты нежелательных явлений. Антибиотикотерапия независимо от выбора препарата существенно уменьшила смертность (ОР 0,23 с 95% ДИ от 0,1 до 0,52; NNT 8 с 95% ДИ от 6 до 17); риск терапевтической неудачи (ОР 0,47 с 95% ДИ от 0,36 до 0,62; NNT 3 с 95% ДИ от 3 до 5) и выделения гнойной мокроты (ОР 0,56 с 95% ДИ от 0,41 до 0,77; NNT 8 с 95% ДИ от 6 до 17). Отмечено небольшое увеличение риска диареи при применении антибиотиков (ОР 2,86 с 95% ДИ от 1,06 до 7,76). Антибиотикотерапия не способствовала улучшению показателей газов крови и пиковой скорости выдоха.

Таким образом, этот обзор показал, что при обострениях ХОЗЛ с усилением кашля и увеличением гнойности мокроты антибиотикотерапия независимо от выбора препарата снижает риск смерти в краткосрочной перспективе на 77%, неудачи лечения – на 53%, выделения гнойной мокроты – на 44% с небольшим увеличением риска диареи. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью в связи с различиями в отборе пациентов и выборе антибиотиков, небольшим числом включенных в обзор исследований и отсутствием контроля вмешательств, которые могут оказывать влияние на результаты, таких как использование системных кортикостероидов и искусственная вентиляция легких. Тем не менее этот обзор подтверждает целесообразность применения антибиотиков у пациентов с обострениями ХОЗЛ с усилением кашля и гнойности мокроты.

F.S. Ram et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19; (2): CD004403 (обзор был изъят из Cochrane Library issue 1, 2011, так как у авторов не было возможности обновить его)

Подготовила Наталья Мищенко