

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

## Повышение риска обострений и госпитализаций у пациентов с перекрестным фенотипом ХОЗЛ-БА

К настоящему времени описано несколько фенотипов хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), и одним из наиболее известных является перекрестный фенотип (overlap-фенотип), характеризующийся сочетанием ХОЗЛ и бронхиальной астмы (БА).

Целями данной работы были оценка распространенности БА, ХОЗЛ и перекрестного фенотипа ХОЗЛ-БА в популяции исследования PLATINO; описание основных характеристик каждой из подгрупп пациентов; определение риска обострений, госпитализаций, связанных с заболеванием ограничений в повседневной жизни; субъективная оценка общего состояния здоровья больными из подгруппы с перекрестным фенотипом ХОЗЛ-БА.

PLATINO – многоцентровое популяционное исследование, проведенное в пяти латиноамериканских городах. Конечными точками были следующие: частота обострений по сообщениям пациентов (обострение определялось как усугубление респираторных симптомов, нарушающее повседневную активность или ставшее причиной пропуска рабочего дня); госпитализации по поводу обострений ХОЗЛ; связанные с болезнью ограничения и субъективная оценка пациентами общего состояния здоровья с помощью специального опросника. Участники исследования были разделены на три группы:

- пациенты с ХОЗЛ, у которых постбронходилатационное соотношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) составлял  $\leq 0,70$ ;
- больные БА с наличием эпизодов свистящего дыхания (wheezing) за прошедший год, у которых прирост ОФВ<sub>1</sub> или ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком составил, как минимум, 12% или 200 мл;
- лица с перекрестным фенотипом ХОЗЛ-БА, у которых имеет место наличие критериев обоих заболеваний.

Из 5044 участников исследования 767 были классифицированы как пациенты с ХОЗЛ (12%), БА (1,7%) или перекрестным фенотипом ХОЗЛ-БА (1,8%). По результатам исследования, у лиц с перекрестным фенотипом ХОЗЛ-БА наблюдалось большее количество симптомов со стороны дыхательной системы, хуже функция легких, выше частота использования респираторных препаратов, госпитализаций, хуже субъективная оценка общего состояния здоровья. С учетом поправки на предикторы перекрестный фенотип ХОЗЛ-БА ассоциировался с достоверно более высоким риском развития обострений (ОР 2,11; 95% ДИ 1,08-4,12), госпитализаций (ОР 4,11; 95% ДИ 1,45-11,67) и снижением субъективной оценки общего состояния здоровья (ОР 1,47; 95% ДИ 1,18-1,85) по сравнению с таковым у пациентов группы ХОЗЛ.

Таким образом, фенотип ХОЗЛ-БА ассоциируется с усугублением тяжести заболевания.

Menezes A.M. et al. *Chest*. 2013 Oct 10.

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

Применение тиотропия в дозе 5 мкг посредством использования доставочного устройства Respimat в лечении ХОЗЛ продемонстрировало 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 тиотропия HandiHaler) и риск первого обострения ХОЗЛ (superiority-анализ для тиотропия Respimat в дозе 5 мкг vs тиотропия 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 тиотропия 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), возрастающая 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, свя-

занного 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).

## Частота и факторы риска развития депрессии у пациентов с ХОЗЛ

Депрессия широко распространена у пациентов с ХОЗЛ, но к сожалению, большинству из них соответствующее лечение не назначается. Целью данного исследования было оценить частоту возникновения депрессии и факторы риска ее развития у пациентов с ХОЗЛ.

Были сопоставлены две когорты: пациенты с впервые диагностированным ХОЗЛ (n=38 010) и лица без этого заболевания (n=38 010). Частота депрессии оказалась в 1,88 раза выше в первой когорте (12,2 vs 6,47 случаев на 1000 пациенто-лет; p<0,0001). Риск депрессии был наибольшим в течение первого года после установления диагноза ХОЗЛ и снижался со временем. Многофакторный анализ показал, что наиболее высокая вероятность развития депрессии среди пациентов с ХОЗЛ отмечается у молодых женщин и лиц с низким уровнем доходов. Госпитализация и наличие сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, артрит, рак и сердечно-сосудистая патология, также были значимыми факторами риска развития депрессии.

Таким образом, проведенное популяционное исследование продемонстрировало тесную взаимосвязь между наличием у пациентов ХОЗЛ и повышенным риском развития у них депрессии.

Tsai T.Y. et al. *BMC Public Health*. 2013 Oct 19.

## 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.

Критериями 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<sub>1</sub> (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<sub>1</sub> (ОФВ<sub>1</sub>-AUC<sub>0-24</sub>) (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-AUC<sub>0-24</sub>) (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.

## Макролиды и уменьшение уровня смертности среди пациентов с внебольничной пневмонией, находящихся в критическом состоянии: данные систематического обзора и метаанализа

Некоторые исследования демонстрируют лучшие результаты терапии пациентов с внебольничной пневмонией (ВП), находящихся в критическом состоянии, при использовании макролидов в сравнении с применением других антибактериальных средств. Для более глубокого изучения данного вопроса проведен систематический обзор исследований, одной из конечных точек которых была смертность больных ВП в критическом состоянии, которые получали макролиды или другие антибактериальные препараты.

Поиск исследований проводили в электронных базах данных, списках литературы релевантных статей и материалах профильных конференций до мая 2013 г.

Было отобрано 28 обсервационных испытаний (рандомизированных контролируемых исследований найдено не было). Возраст пациентов составлял от 58 до 78 лет, среди них женщин – 14-49%.

По данным первичного анализа результатов терапии 9850 пациентов использование макролидов ассоциировалось со статистически значимым снижением смертности по сравнению с применением других схем терапии, не включавших препараты данного класса (21% [846 из 4036 больных] vs 24% [1369 из 5814 пациентов]; ОР 0,82; 95% ДИ 0,70-0,97; p=0,02; I=63%). После исключения из анализа лиц, получавших монотерапию макролидами, статистическое преимущество этих препаратов в отношении снижения смертности сохранилось (21% [737 из 3447 пациентов] vs 23% [1245 из 5425 больных]; ОР 0,84; 95% ДИ 0,71-1,00; p=0,05; I=60%). При сравнении рекомендованных современными руководствами комбинированных режимов антибиотикотерапии была отмечена тенденция к уменьшению смертности при применении комбинации β-лактамов и макролидов (20% [511 из 2561 пациентов]) по сравнению с применением комбинации β-лактамов с фторхинолонами (23% [386 из 1680 больных]; ОР 0,83; 95% ДИ 0,67-1,03; p=0,09; I=25%). При объединении скорректированных показателей ОР из 8 исследований результаты терапии макролидами по-прежнему ассоциировались с достоверным снижением уровня смертности (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58-0,96; p=0,02; I=57%).

Таким образом, в обсервационных исследованиях с участием почти 10 тыс. тяжелобольных пациентов с ВП использование макролидов ассоциировалось со значительным снижением риска смерти (на 18% относительного и на 3% абсолютного) по сравнению с таковым при применении схем лечения, не включавших макролиды. При объединении результатов исследований, в которых были получены скорректированные показатели ОР, снижение смертности оказалось еще более выраженным. Эти данные указывают на то, что макролиды должны рассматриваться как препараты первой линии в лечении больных ВП, находящихся в критическом состоянии, что соответствует современным рекомендациям.

Sligl W.I. et al. *Crit Care Med*. 2013 Oct 23.

Подготовила Наталья Мищенко