

И. И. Вишневский
ХОЗЛ В УКРАИНЕ: ЧЕГО МЫ ОПАСАЕМСЯ?
ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ СРЕДСТВ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Аспекты безопасности ингаляционных средств, применяемых в лечении хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), остаются актуальными во всем мире и в Украине в частности. Активно обсуждается связь между приемом β_2 -агонистов, антихолинергических препаратов и различными сердечно-сосудистыми осложнениями, а также между ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК) и риском пневмоний, туберкулеза, остеопороза, диабета, катаракты, кандидоза и ряда других состояний. Некоторые из перечисленных побочных эффектов достоверно ассоциируются с использованием ингаляционных средств (например, увеличение частоты пневмоний при применении ИГК), а причинная связь с рядом других эффектов является противоречивой и дискуссионной. Несмотря на то, что ингаляционные средства являются одними из наиболее безопасных медикаментозных препаратов, применяемых во внутренней медицине, опасение побочных эффектов, мнимых или реальных, является одной из ведущих причин недостаточного их применения и субоптимального лечения у больных ХОЗЛ (Т. S. Ingebrigtsen et al., 2013). Поэтому весьма актуальным является правильное понимание соотношения пользы и возможных рисков при назначении ингаляционных средств, а для этого мы неизбежно вынуждены правильно и критически оценивать современную доказательную базу. В данном сообщении сделана попытка критического анализа современных данных по двум аспектам безопасности ингаляционных средств – «кардиотоксическим» эффектам бронходилататоров (БД) и ИГК-ассоциированного риска пневмоний.

Сердечно-сосудистые побочные эффекты БД

На протяжении многих десятилетий ингаляционным БД приписывались такие серьезные сердечно-сосудистые эффекты, как увеличение риска нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности и даже кардиоваскулярной летальности. Эти представления весьма прочно укоренились в рутинную практику, несмотря на то, что они базировались преимущественно на результатах наблюдательных (наблюдательных) исследований, которым присущ ряд недостатков, уменьшающих степень доверия таким данным. В последние годы благодаря проведению масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и их мета-анализов накопился достаточный объем свидетельств, которые поставили под вопрос наше привычное отношение к сердечно-сосудистой безопасности БД.

В частности, установлено, что ипратропий характеризуетя явно неблагоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности: он существенно увеличивает риск развития нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности, инфаркта, инсульта и смертности (S. Singhetal., 2008). Короткодействующие β_2 -агонисты достоверно увеличивают риск синусовой тахикардии и незначительного снижения сывороточно-

го K^+ (S. R. Salpeter et al., 2004). В то же время применение современных пролонгированных БД (как β_2 -агонистов, так и антихолинергических препаратов) не влияет на риск развития соответствующих осложнений. Напротив, показано даже потенциальное кардиопротективное их действие – в ряде исследований они снижали сердечно-сосудистую смертность (Y.-H. Dong et al., 2013).

Как интерпретировать очевидное противоречие между результатами наблюдательных исследований и РКИ? Уместно напомнить о так называемой «иерархии доказательств», в которой нижние этажи занимают исследования *in vitro*, наблюдения и мнения экспертов, средние этажи – данные наблюдательных исследований (и их мета-анализы), а на вершине – результаты мета-анализов РКИ. Именно РКИ и их мета-анализы являются золотым стандартом формирования доказательной базы, на которой необходимо обосновывать принятие клинических решений. Поэтому современное понимание сердечно-сосудистой безопасности БД таково: за исключением ипратропия, они достаточно безопасны у больных с ХОЗЛ. Наглядным подтверждением этого утверждения является недавний крупный мета-анализ (42 РКИ, > 52000 пациентов) Y.-H. Dong et al. (2013), специально посвященный сравнительной безопасности различных ингаляционных средств при ХОЗЛ. В нем показано, что пролонгированные β_2 -агонисты (особенно в сочетании с ИГК) имеют индекс сердечно-сосудистой безопасности даже лучше, чем у плацебо – по-видимому, за счет кардиопротективных эффектов.

Другой интересный и показательный пример – безопасность тиотропия, применяемого в двух различных доставочных устройствах. В наблюдательном исследовании K. M. Verhamme et al. (2013) неожиданно было обнаружено, что применение одного и того же действующего вещества с помощью доставочного устройства Респимат сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности на 30 % по сравнению с применением устройства Хэндихалер. Подобные результаты были воспроизведены также и в упомянутом выше мета-анализе Y.-H. Dong et al. (2013). Экспертами даже предлагались возможные патофизиологические объяснения данного эффекта, а в академической среде, в конечном счете, стал активно подниматься вопрос о запрете применения тиотропия с помощью Респимата. Однако вскоре были обнародованы результаты мега-исследования TIOSPIR – РКИ, в котором у 17000 пациентов напрямую (а не косвенно, как в предыдущих случаях) сравнивались два этих доставочных устройства. Результаты данного исследования однозначно завершили все дискуссии, потому что не было установлено никаких различий в смертности между применением Респимата и Хэндихалера.

Как можно объяснить такие разительные отличия между результатами наблюдательных исследований и прямых сравнительных РКИ? Ответ кроется в широко известных в биостатистике понятиях: систематические ошибки (bias) и вмешивающиеся факторы (confounding). Не случайно их называют «вра-

гом №1» биомедицинских исследований. Влияние вмешивающихся факторов можно проиллюстрировать следующим образом. Известно, что у мужчин чаще, чем у женщин, случается инфаркт миокарда. Однако это может быть связано не только с влиянием собственно пола, а и с тем, что мужчины чаще курят или потребляют больше холестерина. В этом случае курение и потребление холестерина – вмешивающиеся факторы. Крайним проявлением влияния вмешивающихся факторов является так называемый эффект Симпсона, при котором наличие одного неучтенного фактора способно диаметрально противоположно изменить результаты анализа. Специалисты по биостатистике доказали, что 3–4 неучтенных вмешивающихся фактора способны на 250–300 % исказить результат исследования (Fewell Z. et al., 2007). Именно поэтому РКИ всегда имеют преимущество перед наблюдательными исследованиями – благодаря процессу рандомизации группы сравнения всегда одинаковы, даже если какие-то факторы остались неучтенными.

ИГК и риск пневмоний

Первые доказательства об увеличении риска развития пневмоний при приеме ИГК у лиц с ХОЗЛ были получены в исследовании TORCH в 2007 году. За последние годы данное наблюдение многократно подтверждалось и сейчас является неоспоримым фактом. Эти результаты обобщены в опубликованном в марте 2014 года Кокрановском систематическом обзоре с мета-анализом 43 РКИ, вобравшем в себя более 30000 пациентов (Kew K.M., Seniukovich A., 2014). В нем было показано, что и флютиказон, и будесонид достоверно увеличивают риск развития нефатальных пневмоний у больных ХОЗЛ при длительном приеме (на 78 % и 62 %, соответственно).

При проведении не прямых сравнений между этими двумя ИГК установлено, что они одинаково влияют на частоту обострений ХОЗЛ и смертность, но флютиказон характеризуется относительно более высоким риском пневмоний. В то же время авторы указывают, что в отсутствие прямых сравнительных исследований такой вывод нужно интерпретировать с большой осторожностью по целому ряду причин:

- 1) исследований с флютиказоном было в 2 раза больше, чем с будесонидом;
- 2) исследования с будесонидом, как правило, были меньшей длительности;
- 3) исследования с будесонидом имели гетерогенные результаты и в ряде случаев уступали по методологическому качеству;
- 4) основной взнос в суммарный эффект флютиказона в данном анализе имело исследование TORCH, а сопоставимого по масштабу и длительности исследования с будесонидом не существует. При анализе данных без учета TORCH никаких достоверных различий между флютиказоном и будесонидом получено не было.

В контексте обсуждения вопроса оптимального по эффективности и безопасности ИГК нельзя не упомянуть о недавно обнародованных результатах исследования PATHOS. Напомним, это крупное наблюдательное ретроспективное исследование, выполненное в Швеции, спонсированное компанией AstraZeneca. Данные собирались на протяжении 1999–2009 гг, в анализ были включены 9893 пациентов с ХОЗЛ, получавших комбинацию ИГК и пролонгированных β_2 -агонистов (будесонид/формотерол (n=7155) и флютиказон/сальметерол (n=2738)). Средний период наблюдения составил 5,7 лет. В

данном исследовании проводилось не прямое сравнение двух препаратов, и его общие результаты можно представить следующим образом. Будесонид/формотерол показал преимущество перед флютиказоном/сальметеролом примерно на 25 % по показателям эффективности (меньше частота обострений, госпитализаций, потребность в скорпомощных ингаляторах) и примерно на 75 % по показателям безопасности (меньше частота пневмоний, госпитализаций и смертности из-за пневмоний). Такие данные в чем-то соответствуют, а в чем-то противоречат результатам упомянутого выше Кокрановского обзора и требуют отдельного критического анализа.

Как и все наблюдательные исследования, PATHOS подвержен высокому риску влияния систематических ошибок и вмешивающихся факторов. Говорить об истинных различиях в эффективности и безопасности можно только в случае, если эти явления практически исключены (как в РКИ). Авторы предприняли все возможные усилия для этого, «уравняв» группы сравнения по 32 различным показателям. Тем не менее, несколько факторов всё же могли существенно исказить истину. Здесь можно упомянуть так называемый «industry bias» и несколько неучтенных потенциальных вмешивающихся факторов. Ниже представлено обоснование этих предостережений.

Не секрет, что производители фармакологических препаратов заинтересованы в положительных исходах проводимых ими исследований. Несмотря на множество регуляторных сдерживаний, все же имеет место «систематическая ошибка индустрии» при спонсировании исследований фармацевтическими компаниями. Эксперты Кокрановского сообщества провели сравнение результатов исследований, спонсированных производителями и из независимых источников (ассоциации, фонды, государство). Было установлено, что исследования, спонсируемые производителем, по сравнению с независимыми, склонны на 32 % завышать показатели эффективности и на 87 % завышать показатели безопасности (A. Lundhetal, 2013). С учетом того, что в PATHOS соответствующие результаты не «перешагнули» через этот порог, нужно более сдержанно воспринимать истинные возможные различия.

В исследовании PATHOS у большинства пациентов не была доступна информация об индексе массы тела, спирометрических данных и, соответственно, качестве диагностики ХОЗЛ, приверженности терапии, технике ингаляции, а также врачебных предпочтениях при выборе терапии. Соответственно, было невозможно уравнять группы сравнения по этим параметрам, а если по каким-то причинам различия в них были существенными, то это могло отразиться на показателях анализа. В частности, доказано, что масса тела достоверно влияет на риск развития пневмонии у лиц с ХОЗЛ, особенно у мужчин (J. V. Kornumetal, 2010).

Различия в терапевтическом комплаенсе могут играть заметную роль в оценке эффективности различных препаратов. Например, в субанализе исследования TORCH показано, что у «приверженных» лечению пациентов по сравнению с «не приверженными» примерно в 2,5 раза ниже смертность и на 40 % меньше частота обострений (J. Vestboetal, 2009).

Пациенты с ХОЗЛ неодинаково пользуются своими ингаляторами, при этом, по данным A. S. Melanietal (2011), у лиц, допускающих ≥ 1 критической ошибки в технике ингаляции (35 % больных, пользующихся Дискусом и 44 %, пользующихся Турбухалером) на 47 % выше риск госпитализаций, на 50 % выше частота обострений, на 56 % хуже контроль симптомов

заболевания. В обсуждаемом исследовании оценить различия в технике ингаляции не представляется возможным

Но самое большое предостережение вызывает региональная специфика ХОЗЛ в Швеции. В целом, качество диагностики и лечения данного заболевания в этой стране весьма низкое: в общей практике 45 % пациентов с ХОЗЛ не получают никакого лечения, а 46 %, получающих ингаляционную терапию, не имеют никакого обструктивного заболевания (P. Weidinger et al., 2014). При спирометрической верификации диагноза, он подтверждается лишь у 12,3 % (P. Danielsson et al., 2012)! Кроме того, шведская популяция пациентов с ХОЗЛ имеет нетипичные для всей Европы и мира характеристики: например, одним из наиболее значимых факторов риска развития заболевания является перенесенный туберкулез (P. Danielsson et al., 2012), имеет место не типично высокая частота ХОЗЛ у некурильщиков (на 77 % чаще, чем глобально в мире), и у женщин (на 71 % чаще, чем в мире) (S. Hagstad et al., 2012). Поэтому, с одной стороны, все эти факторы могли повлиять на анализ эффективности и безопасности в исследовании PATNOS, а с другой стороны, едва ли его результаты возможно обобщать за пределы Швеции.

Резюмируя данное сообщение, представляется уместным привести цитату из статьи R. K. Albert (2013), название которой говорит само за себя: "Lies, damned lies ..." and observational studies in comparative effectiveness research" («Ложь, проклятая ложь»... и обсервационные исследования при сравнении эффективности»). Известный эксперт утверждает: «Несмотря

на то, что обсервационные исследования полезны для получения знаний о патогенезе заболеваний и генерирования гипотез, применительно к сравнительным исследованиям эффективности, они представляют собой «доказательства низкого уровня», потому что дальнейшие исследования с очень большой вероятностью изменят наше доверие к их результатам и, собственно, изменят сами результаты... Аргументы в пользу преимуществ обсервационных исследований перед РКИ для сравнения эффективности препаратов в значительной степени надуманны. Лечебные решения, основывающиеся на обсервационных исследованиях, могут оказаться опасными».

Выводы

- 1) за исключением ипратропия, большинство ингаляционных средств, применяемых при лечении ХОЗЛ, имеют низкий риск кардиоваскулярных побочных эффектов;
- 2) наилучший профиль сердечно-сосудистой безопасности имеют фиксированные комбинации ИГК и пролонгированных β_2 -агонистов;
- 3) данные о сравнительном риске развития пневмоний при применении различных ИГК, полученные в обсервационных исследованиях, должны приниматься во внимание для планирования соответствующих РКИ, но не должны влиять на принятие клинических решений;
- 4) для достоверной оценки сравнительной безопасности и эффективности различных ИГК нужны специально спланированные РКИ с соответствующими прямыми сравнениями.