

ПНЕВМОНИЯ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

А. Визель, доктор медицинских наук, профессор,
И. Визель, кандидат медицинских наук,
Э. Гизатуллина, кандидат медицинских наук
Казанский государственный медицинский университет
E-mail: lordara@inbox.ru

Обзор посвящен оценке безопасности применения ингаляционных глюкокортикостероидов и их сочетаний с β_2 -адреномиметиками длительного действия при хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: пульмонология, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – противовоспалительные препараты, широко применяемые при воспалительных и обструктивных заболеваниях органов дыхания. ИГКС реализуют свое действие благодаря связыванию с ГКС-рецепторами, расположенными в цитоплазме клеток. Активированный комплекс лекарство–рецептор перемещается в ядро клетки, связывается с ДНК, где прямо и косвенно регулирует транскрипцию конкретных генов. Посредством этого механизма ГКС снижают уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов и усиливают продукцию противовоспалительных белков [1]. В настоящее время ИГКС представлены несколькими молекулами (беклометазон, будесонид, флунизолид, флутиказон, мометазон, циклесонид, триамсинолон), сила действия которых определяется аффинностью – способностью к связыванию с ГКС-рецепторами в сравнении с дексаметазоном. Наибольшей относительной аффинностью обладает мометазон [2].

Основными показаниями к применению ИГКС являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [3, 4]. При ХОБЛ их применение рекомендовано только в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) [5]. Воспалительный процесс при ХОБЛ отличается от классического аллергического или инфекционного воспаления, поскольку вызван воздействием раздражающих веществ, а не аллергенов или инфекции. Тем не менее метаанализ 18 клинических исследований 3 комбинаций ИГКС/ДДБА – флутиказона/салметерола (ФС), будесонида/формотерола (БФ) и мометазона/формотерола – показал эффективность этой группы препаратов при ХОБЛ (снижалась частота обострений и улучшалось качество жизни). В том же метаанализе отмечен парадокс: риск пневмонии в случае применения ИГКС при ХОБЛ очевиден (особенно у больных с крайне тяжелой ХОБЛ, которым ИГКС рекомендованы), но это не приводит к увеличению обострений, госпитализаций или смерти [6]. В последней редакции Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) определено место ИГКС в лечении ХОБЛ. ИГКС рекомендованы пациентам с наличием клинически значимых симптомов (соглас-

но опросникам САТ или mMRC), объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $<50\%$ от должных величин после ингаляции бронхолитика короткого действия (III–IV степень снижения ФВД по GOLD) и частыми обострениями. Наличие эозинофилии крови повышает вероятность положительного эффекта ИГКС при ХОБЛ. Однако рекомендуемая суточная доза ИГКС не является универсальной. В США флутиказон при ХОБЛ одобрен в дозе 250 мкг 2 раза в день, а в Европе – >500 мкг 2 раза в день. Нет убедительных доказательств различия в эффективности кратности применения ИГКС – 1 или 2 раза в сутки. И, наконец, не во всех исследованиях отмена ИГКС и продолжение терапии бронхолитиками длительного действия приводили к обострению ХОБЛ [4].

Увеличение риска развития пневмонии при применении ИГКС явилось веской причиной для обсуждения возможности их отмены с появлением бронхолитиков длительного действия с учетом разной направленности эффекта их комбинаций. Ранние исследования предостерегали клиницистов от сокращения применения ИГКС у больных ХОБЛ, так как при резкой отмене ИГКС возможны обострения, ухудшение функции легких, нарастание симптомов. Однако эти исследования сопровождались многочисленными методологическими ограничениями. Недавно в 2 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и одном проспективном исследовании в условиях реальной клинической практики продемонстрирована возможность безопасной отмены ИГКС у некоторых пациентов с ХОБЛ. В исследовании WISDOM оценена ступенчатая отмена ИГКС у больных ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию бронхолитиками длительного действия (например, тиотропием или салметеролом). Результаты исследования WISDOM показали, что даже при строгом следовании нынешним клиническим руководствам включение в схему лечения ИГКС не во всех случаях приносит пользу и делает возможным отмену гормональной терапии [7].

Большинство положений, изложенных в GOLD и GINA, основаны на результатах крупных контролируемых РКИ и их последующем метаанализе экспертами Кохрейновского сообщества и обзорах ведущих специалистов разных стран. Однако в последнее время все чаще в работах результаты таких исследований сопоставляются с реальной клинической практикой. Группой международных исследователей (Швеция, Греция, Нидерланды) сопоставлены больные ХОБЛ из 6 клинических исследований (ISOLDE, TRISTAN, TORCH, UPLIFT, ECLIPSE, POET-COPD) с 3508 больными из 7 центров первичной медицинской помощи Европы. Среди пациентов из реальной первичной практики только 17% соответствовали критериям включения в исследование TRISTAN и 42% – в исследования ECLIPSE и UPLIFT. Больные ХОБЛ в реальном первичном звене здравоохранения отличались от таковых в РКИ по полу, легочной функции, качеству жизни и частоте обострений [8]. Исследователи из Австрии в качестве популяции больных из РКИ выбрали 12 105 пациентов из исследований TORCH и UPLIFT, а также 13 901 больного из 240 исследований ХОБЛ с использованием физической нагрузки; 16 218 больных из исследования BOLD составили группу сравнения, поскольку они были отобраны только по наличию одышки ($mMRC \geq 2$) и необратимой обструкции дыхательных путей (постбронхолитическое соотношение показателей $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких $\leq 0,7$; $ОФВ_1 \leq 70\%$ от должного). Авторы сравнения отметили, что больные в этих ведущих по значимости РКИ до-

стоверно отличались от наблюдательной популяции – женщины, некурящие лица и больные с заболеваниями сердца чаще всего исключались из клинических исследований [9]. Следовательно, для получения объективной информации о реальной эффективности и безопасности лекарственного средства важны не только РКИ, но и пострегистрационные наблюдательные исследования в реальной клинической практике.

При оценке эффективности и безопасности применения ИГКС для терапии ХОБЛ проблемой является частое их назначение вопреки существующим руководствам. Доля больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ составляет около 20% популяции, а ИГКС при ХОБЛ получают до 75% больных, причем значительной части больных ХОБЛ сочетание ИГКС/ДДБА назначено в качестве препарата 1-й линии [10]. В Великобритании в 2009–2012 гг. проанализировано 2217 случаев ХОБЛ из реальной клинической практики (55,4% – мужчины; 45,2% – курильщики).

Антихолинергический бронхолитик длительного действия (ДДАХ) в качестве монотерапии получали 40,2% больных, ИГКС/ДДБА – 29,1%, ИГКС – 15,5%. ИГКС-содержащие схемы были назначены пациентам с пневмонией в анамнезе, сопутствующими заболеваниями – т.е. тем, у кого риск применения ИГКС мог превысить пользу. Авторы отметили, что реальное назначение ИГКС вновь выявленным больным ХОБЛ в Великобритании часто не соответствует действующим руководствам [11].

По мере того, как нарастает доказательная база по двойной бронходилатации длительного действия, достижение максимальной бронходилатации изменяет алгоритм терапии, оставляя ИГКС в резерве для больных с более тяжелой ХОБЛ или в случае отсутствия контроля при лечении 2 длительно действующими бронхолитиками. В литературе прослеживается наличие различных мнений в отношении применения ИГКС при ХОБЛ и частоты возникновения внебольничной пневмонии (ВП). Дискуссия о месте ИГКС/ДДБА начата отечественными авторами в журнале «Пульмонология» [12].

Мы не нашли экспериментальных работ, направленных на изучение потенциальных механизмов развития пневмонии у больных ХОБЛ при применении ИГКС. Имеются косвенные данные в поддержку роли транскрипционного ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. При ХОБЛ этот фактор повышен и влияние на него с помощью ИГКС вполне логично. Но этот же механизм участвует в защите от таких бактериальных агентов, как пневмококк [13]. Эта точка зрения остается на уровне гипотезы.

Дальнейший анализ литературы мы представили в виде нескольких позиций, обоснованных результатами исследований, располагающие работы по хронологии их публикации.

ИГКС увеличивают риск развития пневмонии при ХОБЛ. В РКИ TORCH (NCT00268216), включавшем 6112 больных ХОБЛ, сравнивали применение ФС (500/50 мкг) с плацебо, салметеролом и флутиказона пропионатом по отдельности в течение 3-летнего периода. Вероятность развития пневмонии как нежелательного явления (НЯ) оказалась выше у больных, лечение которых включало флутиказона пропионат (19,6% – при комбинированной терапии и 18,3% – при монотерапии флутиказоном), по сравнению с плацебо (12,3%; $p < 0,001$) [14]. В Квебеке (Канада) проведено гнездовое контролируемое когортное исследование 175 906 боль-

ных ХОБЛ, в которое были включены пациенты из административной базы данных, связанной с госпитализациями и мониторингом лекарственных средств за 1988–2003 гг. Получавшие и не получавшие ИГКС больные ХОБЛ были сопоставлены по принципу копия-пара после выравнивания по сопутствующим заболеваниям и тяжести течения ХОБЛ. Отношение шансов (ОШ) госпитализации больных ХОБЛ в связи с пневмонией у получавших ИГКС составило 1,70 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,63–1,77) и 1,53 (95% ДИ – 1,30–1,80) для пациентов с последующим летальным исходом в течение 30 дней. Наивысшим шанс госпитализации в связи с развитием пневмонии был у больных ХОБЛ, получавших высокие дозы ИГКС, эквивалентные ≥ 1000 мкг/сут флутиказона (2,25; 95% ДИ – 2,07–2,44). В то же время смертность от всех причин была схожей для больных, госпитализированных по поводу пневмонии, вне зависимости от применения ИГКС в последнее время (соответственно 7,4 и 8,2%). Сделан вывод, что прием ИГКС сопровождается избыточным риском госпитализации в связи с пневмонией у больных ХОБЛ старшего возраста [15]. При анализе данных о госпитализированных с ХОБЛ старше 65 лет установлена связь с частотой пневмонии, потребовавшей госпитализации, у пациентов, получавших ИГКС, особенно в высоких дозах [16].

Отечественные исследователи проанализировали данные 123 больных, госпитализированных в пульмонологическое отделение по поводу обострения ХОБЛ преимущественно тяжелого и крайне тяжелого течения. У 23 (18,6%) больных диагностирована пневмония, причем среди них было значительно больше больных, получавших ИГКС (74% против 48%), что позволило отнести ИГКС к факторам риска развития пневмонии у больных ХОБЛ с обострением [17].

Исследователи из Великобритании изучили характеристики и симптомы, отмечавшиеся до развития пневмонии, в исследовании INSPIRE (2-летнее двойное слепое параллельное исследование с участием 1323 рандомизированных больных, получавших либо флутиказон/ салметерол 500/50 мкг 2 раза в день либо 18 мкг тиотропия 1 раз в день). Пневмония была более характерной для больных с тяжелой одышкой и пациентов с исходным уровнем С-реактивного белка >10 мг/л. Частота вновь выявленной пневмонии (события, которым не предшествовали симптомы обострения) была схожей среди больных, получавших лечение, но пневмония встречалась чаще у получавших ИГКС (при применении ФС – более чем в 4 раза чаще, чем тиотропия). Сходный результат получен и при анализе рентгенологически подтвержденных случаев. Авторы отметили, что пневмония встречалась реже, чем обострения ХОБЛ [18].

Риск развития пневмонии оценивали в ретроспективном когортном анализе данных, касающихся больных, у которых диагноз ХОБЛ установлен в 2006–2010 гг. в возрасте 45 лет и старше. Суточная доза ИГКС классифицировалась как низкая в пределах 1–488 мкг, средняя – 500–999 мкг, высокая – 1000 мкг и выше в эквивалентных дозах флутиказона. Среди 135 445 больных (243 097 человеко-лет) выявлено 1020 случаев пневмонии из 5677 человеко-лет среди получавших ИГКС и 27 730 – из 237 420 человеко-лет среди не получавших ИГКС. Применение ИГКС сопровождалось риском развития пневмонии, связанным с дозой препарата. Скорректированное отношение риска пневмонии у пациентов, получавших ИГКС к не получавшим их, для низких доз составило 1,38 (1,27–1,49), для средних – 1,69 (1,52–1,88) и для

высоких – 2,57 (1,98–3,33). Разница была достоверной как между получавшими и не получавшими ИГКС, так и между дозами. Сделан вывод, что у вновь выявленных больных ХОБЛ применение ИГКС является потенциальным риском развития пневмонии, который увеличивается пропорционально дозе [19].

Исследователи из Техаса (США) отметили, что информация о влиянии предшествующего применения ИГКС на состояние больных, у которых впоследствии развилась ВП, встречается редко. В ретроспективном когортном исследовании в течение 4 лет в 2 территориальных обучающих госпиталях они оценивали влияние применения ИГКС на тяжесть течения и микробиологические параметры у больных, госпитализированных с ВП. В исследовании участвовали 664 пациента: 89 (13,4%) ранее получали ИГКС, 575 (86,6%) – не получали. У получавших ранее ИГКС заболевание при поступлении было более тяжелым: индекс тяжести пневмонии (PSI) составил $100,8 \pm 31,4$ против $68,8 \pm 33,4$ ($p=0,001$) и по шкале CURB-65 $1,56 \pm 1,02$ против $1,19 \pm 1,02$ ($p=0,002$). Предшествующее применение ИГКС независимо от других показателей сопровождалось большей частотой устойчивых к антибиотикам патогенов: 11,2% против 5,9% (ОШ – 2,6, 95% ДИ – 1,1–6,1; $p=0,04$). Последовал вывод, что предшествующее применение ИГКС сопровождается более тяжелым течением пневмонии и большей частотой устойчивых штаммов респираторных патогенов у больных, госпитализированных в связи с ВП [20].

В РКИ FORWARD (1186 больных ХОБЛ тяжелого течения с обострениями в анамнезе) оценивали эффективность и безопасность беклометазона дипропионата/формотерола. Пневмония встречалась редко, но у получавших ИГКС/ДДБА – чаще, чем среди получавших только формотерол (3,8% против 1,8%) [21].

Исследователи из Северной Каролины (США) отмечали, что до 2015 г. целенаправленные исследования риска развития пневмонии, подтвержденной рентгенограммами, у больных ХОБЛ, получающих ИГКС, не проводились. Они сравнили частоту возникновения пневмонии, факторов риска и ее клинических проявлений при ингаляции флутиказона фуurato больным ХОБЛ с обострениями в анамнезе. Это были 2 одинаковых двойных слепых одногодичных исследования (NCT01009463 [HNC102871]; NCT01017952 [HNC102970]), в которых участвовали больные ХОБЛ с обструкцией от среднетяжелой до крайне тяжелой степени и как минимум 1 обострением в течение предыдущего года. Больные рандомизированы в 4 подгруппы в соотношении 1:1:1:1 и получали 1 раз в день соответственно 25 мкг вилантерола и 25 мкг вилантерола в сочетании с 50, 100 или 200 мкг флутиказона фуurato. Среди 3255 рандомизированных больных у 181 отмечено 205 эпизодов пневмонии. С учетом выделенных подгрупп пневмония встретилась соответственно в 3; 6; 6 и 7% больных. Однако для событий, которые были подтверждены инфильтратами паренхимы легких, эта частота оказалась несколько ниже (2; 4; 4 и 5%). Авторы пришли к выводу, что риск подтвержденной рентгенографией пневмонии при применении вилантерола с флутиказона фуurato повышен, но не в той степени, как сообщали исследователи, не применявшие рентгенографию, и рекомендовали принимать во внимание факторы, модифицирующие риск развития пневмонии [22].

Таким образом, приведенные публикации, основанные на больших выборках больных в РКИ и наблюдательных исследованиях, доказывают высокий риск развития пневмонии

у больных ХОБЛ, получающих ИГКС. Эксперты GOLD последнего пересмотра присвоили высочайший уровень доказательности (А) положению, согласно которому регулярное лечение больных ИГКС увеличивает риск пневмонии, особенно при тяжелом течении ХОБЛ [4].

Влияние ИГКС на частоту пневмонии неоднородно. Следующая группа публикаций вносит важные для практики детали применения ИГКС/ДДБА при ХОБЛ. Исследователи из Великобритании в 2010 г. сравнили частоту случаев пневмонии как НЯ, как серьезного НЯ и связанной с пневмонией летальностью при лечении больных ХОБЛ БФ и ФС. К тому времени они не обнаружили прямых сравнений этих фиксированных комбинаций и провели сравнительное непосредственное сопоставление данных литературы при сравнении препаратов с плацебо и при выравнивании групп больных. В анализ включено 8 РКИ ФС и 4 РКИ БФ. Частота развития пневмонии как НЯ оказалась ниже при применении БФ (ОШ – 0,47; 95% ДИ – 0,28–0,80), равно как и серьезного НЯ (ОШ – 0,41; 95% ДИ – 0,19–0,86) [23]. Испанские интернисты также провели систематический анализ публикаций, в которых ИГКС применяли при ХОБЛ стабильного течения. Показано, что отдельные ИГКС вызывают учащение случаев пневмонии, но это влияние не отмечено при применении будесонида [24].

В 2013 г. опубликованы результаты популяционного ретроспективного наблюдательного исследования PATNOS, проведенного в Швеции, в котором в одной популяции больных ХОБЛ сравнивали лечение БФ и ФС. Частота пневмонии на 100 человеко-лет составила для ФС 11,0 (10,4–11,8), а для БФ – 6,4 (6,0–6,9), при частоте госпитализаций 7,4 (6,9–8,0) против 4,3 (3,9–4,6). Анализ показал, что применение БФ в сравнении с ФС приводило к достоверному снижению частоты всех госпитализаций больных ХОБЛ на 29,1%, а связанных с пневмонией – на 42% [25, 26].

При анализе когорты из 163 514 больных ХОБЛ, получавших лечение в течение 1990–2005 гг. из страховой базы данных больных Квебека (Канада), показано, что у 20 344 развилась тяжелая пневмония в течение 5,4 года наблюдения (заболеваемость 2,4/100/год). Применение ИГКС приводило к учащению развития серьезной пневмонии на 69% (отношение рисков – ОР – 1,69; 95% ДИ – 1,63–1,75). Риск был устойчивым при длительном применении и снижался после прекращения применения ИГКС, исчезая после 6-го месяца (ОР – 1,08; 95% ДИ – 0,99–1,17). Риск развития серьезной пневмонии был выше при применении флутиказона (ОР – 2,01; 95% ДИ – 1,93–2,10) при увеличении суточной дозы, но существенно ниже при применении будесонида (ОР – 1,17; 95% ДИ – 1,09–1,26). Этот риск особенно повышен и связан с дозой флутиказона [27].

В недавнем обзоре итальянских ученых предпринята попытка объяснить различия в эффективности и безопасности БФ и ФС при лечении ХОБЛ. Если механизм действия сходен у всех ИГКС (связывание с внутриклеточными ГКС-рецепторами, которые запускают геномные и внегеномные механизмы), то фармакокинетические характеристики ИГКС весьма различны по аффинности к рецепторам, биодоступности, липофильности и длительности пребывания в дыхательных путях. Флутиказон дольше персистирует в слизистой оболочке дыхательных путей, при этом требуется больше времени на растворение в выстилающей жидкости и последующий выход из дыхательной стенки, тогда как будесонид быстрее покидает дыхательные пути. Отмечено, что недавно проведенное в Квебеке популяционное когортное

исследование показало, что выровненное отношение шансов развития тяжелой пневмонии выше для флутиказона (2,1), чем для будесонида (1,17), или других ИГКС (1,41). Среди изученных ИГКС только флутиказон показал зависимость от дозы влияния на риск развития пневмонии при ХОБЛ. Это различие между флутиказоном и будесонидом может быть связано с более длительным пребыванием флутиказона в дыхательных путях с возможно большим подавлением иммунитета 1-го типа. Авторы рекомендовали учитывать соотношение эффекта и риска при выборе конкретной комбинации ИГКС/ДДБА в лечении пациентов с ХОБЛ [28].

Однако различие влияния ИГКС на частоту пневмонии подтверждается не во всех работах. В США проведено сравнительное исследование (NCT01921127) больных ХОБЛ, получавших БФ и ФС, в реальной практике на сопоставимых выборках из 3697 пациентов, ранее не получавших ИГКС/ДДБА. Оценивали частоту обострений и расходы здравоохранения, учитывали частоту пневмонии и расходы на эти случаи. Больные были сопоставимы по возрасту (средний возраст 64 года), полу (52 и 54%), предшествующей терапии, расходам на здравоохранение и сопутствующей патологии. За период наблюдения не отмечено достоверных различий между 2 фиксированными комбинациями как среди всех больных ХОБЛ, так и при делении на типы (ОР – 1,02; 95% ДИ – 0,96–1,09; $p=0,56$) – по частоте связанных с ХОБЛ госпитализаций (ОР – 0,96) и визитов, связанных с обострением (ОР – 1,11), и (или) применения антибиотиков (ОР – 1,01). Доля больных с диагнозом пневмонии в течение периода наблюдения была сходной в каждой из групп (БФ – 17,3%, ФС – 19%); различий по расходам здравоохранения, связанным с пневмонией, не установлено. Это исследование не обнаружило различий в частоте обострений ХОБЛ и случаев пневмонии между 2 комбинациями ИГКС/ДДБА у нелеченных ранее этой группой препаратов больных ХОБЛ в условиях реальной клинической практики [29]. Несмотря на факты неоднородности свойств отдельных ИГКС, Европейское медицинское агентство (ЕМА) в заключительном документе весной 2016 г. определило риск развития пневмонии при применении ИГКС класс-специфическим НЯ. В том же документе эксперты отметили, что преимущества применения ИГКС при ХОБЛ остаются выше рисков развития НЯ [30].

ИГКС не влияют на частоту пневмонии или эти пневмонии не ухудшают прогноз жизни. Обсуждение этой позиции логично начать с того, что при лечении БА ИГКС риск развития пневмонии не увеличивается. При ретроспективном анализе результатов 26 РКИ сравнивали данные, касающиеся 9067 больных БА, у которых применяли будесонид, с 5926 больными, не получавшими ИГКС, а также при сравнении двойных слепых исследований сроком не менее 3 мес, но без плацебо-контроля (60 исследований; $n=33\ 496$ – для будесонида, $n=2773$ – для флутиказона пропионата) учащения случаев пневмонии как одного из НЯ при применении ИГКС не выявлено [31].

В последние годы появились работы, в которых риск развития пневмонии при применении ИГКС при ХОБЛ и их значимость подвергается сомнению. Так, в США оценен риск развития пневмонии у 5245 больных ХОБЛ, получавших флутиказона пропионат/салметерол, только ИГКС или только ДДБА в сравнении с больными, получавшими короткодействующие бронхолитики. При сравнении больных, получавших короткодействующие бронхолитики,

увеличение риска развития пневмонии, связанного с применением ИГКС, было недостоверным (ОШ – 1,29; 95% ДИ – 0,96–1,73; $p=0,09$). Увеличения риска не отмечено среди получавших только ДДБА (ОШ – 0,92; 95% ДИ – 0,69–1,22) или ИГКС/ДДБА (ОШ – 1,03; 95% ДИ – 0,74–1,42). С увеличением риска развития пневмонии у больных ХОБЛ были достоверно связаны старший возраст и тяжесть течения ХОБЛ. Авторы заключают, что применение ИГКС и ИГКС/ДДБА не сопровождалось достоверным ростом риска развития пневмонии [32].

Исследователи из Аргентины отметили, что ни одно РКИ, по данным на 2013 г., не ставило своей первичной целью оценить риск развития пневмонии у больных ХОБЛ, и во многих РКИ не проводилось рентгенологическое подтверждение диагноза. Увеличение частоты пневмонии не сопровождалось увеличением летальности этих больных, и клиническая значимость этих пневмоний осталась неясной. Они также подчеркнули, что при БА применение ИГКС не увеличивает частоту случаев пневмонии. Тем не менее сделано заключение о целесообразности снижения дозы ИГКС при ХОБЛ до минимально эффективной и риска развития пневмонии посредством соответствующей вакцинации, а также проявления бдительности в отношении своевременной диагностики пневмонии у больных ХОБЛ при применении ИГКС, поскольку ее клиника сходна с обострением ХОБЛ [33].

Американские ученые обследовали 5584 больных, госпитализированных с диагнозом пневмония, 495 (9%) из которых до госпитализации получали ИГКС, у 1234 (22%) выявлена пневмония, потребовавшая госпитализации. При унивариантном анализе ИГКС оказались фактором риска развития пневмонии у больных ХОБЛ. Пневмония зарегистрирована у 45% больных, получавших ИГКС, против 20% – у не получавших (ОШ – 3,28; 95% ДИ – 2,71–3,96; $p<0,001$). Однако после выравнивания этих групп в логистической модели оказалось, что применение ИГКС до госпитализации не имело достоверной связи с развитием пневмонии во всей когорте больных (ОШ – 1,20; 95% ДИ – 0,93–1,53; $p=0,162$), среди пациентов с ХОБЛ (ОШ – 1,40; 95% ДИ – 0,95–2,09; $p=0,093$), больных БА (ОШ – 1,07; 95% ДИ – 0,61–1,87; $p=0,81$) и остальных пациентов без ХОБЛ и БА (ОШ – 1,32; 95% ДИ – 0,88–1,97; $p=0,179$). Сделан вывод, что при выравнивании больных по множеству сопутствующих факторов применение ИГКС не являлось фактором риска госпитализации в связи с развитием пневмонии [34].

В Японии проведен ретроспективный анализ состояния 174 больных ХОБЛ, которым выполнена лобэктомия или сегментэктомия в 2007–2014 гг., а также сопоставлены данные о больных, получавших и не получавших ИГКС до операции и в период лечения. Применение ИГКС не сопровождалось достоверным увеличением частоты послеоперационных осложнений со стороны органов дыхания, что доказано при унивариантном и мультивариантном анализе [35]. При ретроспективном когортном анализе в течение 1990–2007 гг. 163 514 больных ХОБЛ в возрасте 55 лет и старше, 1704 из которых были госпитализированы или умерли от сепсиса в период наблюдения (1,94 случая на 1000 в год), показано, что применение ИГКС не увеличивает риск сепсиса (ОР – 0,98; 95% ДИ – 0,84–1,14), тогда как системные ГКС увеличивали риск развития сепсиса на 66% (ОР – 1,66; 95% ДИ – 1,35–2,05) [36]. Появились данные о безопасности новых фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА.

В Великобритании проведено контролируемое исследование в 75 центрах общей практики, где рандомизировали 2799 больных ХОБЛ, которые получали 1 раз в сутки ингаляцию флутиказона фуuratoа/вилантерола (100/25 мкг) или повседневную терапию. Обнаружено одно достоверное различие: частота обострений у получавших флутиказона фуuratoа/вилантерол была на 8,4% меньше, чем у остальных больных ХОБЛ ($p=0,02$). Не установлено достоверных различий в средней частоте связанных с ХОБЛ обращений за медицинской помощью 1-го и 2-го уровня, в частоте первого среднетяжелого или тяжелого обострения. В группе получавших флутиказона фуuratoа/вилантерол самым частым серьезным осложнением была пневмония. Сделан вывод, что фиксированная комбинация флутиказона фуuratoа/вилантерола (100/25 мкг 1 раз в сутки) снижает частоту обострений без увеличения риска серьезных НЯ [37].

Таким образом, вероятность развития пневмонии у больных ХОБЛ, получающих ИГКС, существенно зависит от таких факторов, как возраст больных, тяжесть течения ХОБЛ, предшествующие пневмонии.

ИГКС благоприятно влияет на исход пневмонии при ХОБЛ. Дальнейший анализ литературы по применению ИГКС при ХОБЛ выявил ряд работ, поддерживающих применение этих препаратов именно в связи с возможностью протективного действия. Прежде всего необходимо отметить, что применение ИГКС не сопровождается повышением риска летальных исходов вследствие развития пневмонии у больных ХОБЛ. Этот факт подтвержден при анализе 12 РКИ, в которых исследовали ИГКС/ДДБА [23]. Исследователи из центра ветеранов Техаса изучали связь применения ИГКС до госпитализации с летальностью госпитализированных больных ХОБЛ и пневмонией у 6353 больных пневмонией и предшествующей ХОБЛ в возрасте 65 лет и старше, 38% из которых получали ИГКС. Летальность составила 9% на 30-й день и 16% – на 90-й. Регрессионный анализ показал, что применение ИГКС на амбулаторном этапе сопровождалось более низкой летальностью на 30-й (ОШ=0,76; 95% ДИ – 0,70–0,83) и на 90-й день (ОШ – 0,80; 95% ДИ – 0,75–0,86), т.е. применение ИГКС у больных ХОБЛ снижало госпитальную летальность, обусловленную пневмонией [38]. Аналогичный вывод сделан в другой работе из США, основанной на анализе клинических исходов у 15 768 больных ХОБЛ из базы данных Департамента ветеранов США (8271 пациентов получали ИГКС и 7497 не получали их), госпитализированных по поводу пневмонии. Установлены достоверные различия в частоте летальных исходов в течение 90 дней: среди пациентов, получавших ИГКС, – 17,3%, среди не получавших их – 22,8% ($p<0,001$). Предшествующая госпитализации терапия ИГКС ассоциировалась со снижением смертности в течение 30 (ОШ – 0,80; 95% ДИ – 0,72–0,89) и 90 дней (ОШ – 0,78; 95% ДИ – 0,72–0,85), а также со снижением частоты применения механической вентиляции легких (ОШ – 0,83; 95% ДИ – 0,72–0,94) [39].

В модели на животных ИГКС и ингаляционные β_2 -агонисты показали свою способность уменьшать повреждение легких. В связи с этим исследована связь применения до госпитализации ИГКС и ингаляционных β_2 -агонистов с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в популяции госпитализированных. Среди 2429 пациентов у 10,5% получавших ИГКС и у 14% не получавших их развился ОРДС (ОШ – 0,72; 95% ДИ – 0,53–0,97; $p<0,03$), т.е. ИГКС оказывали протективный эффект в отношении ОРДС. Однако при стратификации по диагнозам установлено, что

такой эффект достоверен только у пациентов с пневмонией (ОШ – 0,49; 95% ДИ – 0,33–0,72; $p < 0,001$) и отсутствовал, если пневмонии не было (ОШ – 0,93; 95% ДИ – 0,59–1,48; $p = 0,77$). Применение ИГКС на догоспитальном этапе также сопровождалось меньшей летальностью в период госпитализации (ОШ – 0,73; 95% ДИ – 0,56–0,94; $p = 0,016$). После стратификации влияние на летальность оставалось достоверным только у больных пневмонией (ОШ – 0,50; 95% ДИ – 0,36–0,71; $p < 0,001$) [40].

В Испании проведено когортное исследование 3612 больных с диагнозом ВП для оценки влияния предшествующего применения ИГКС на частоту парапневмонического выпота у больных с различной исходной респираторной патологией; 17% пациентов получали ИГКС до выявления у них пневмонии (54% больных ХОБЛ и 13% – БА). Частота парапневмонического выпота была ниже у пациентов, получавших ранее ИГКС (5% против 12%; $p < 0,001$). После выравнивания больных по тяжести течения патологии предшествующее лечение ИГКС оказалось по-прежнему достоверно связано с меньшей частотой парапневмонического выпота (ОШ – 0,40; 95% ДИ – 0,23–0,69; $p = 0,001$), чем у пациентов без лечения ИГКС. Следовательно, у больных пневмонией, получавших ранее в связи с различными респираторными заболеваниями ИГКС, реже развивался плевральный выпот [41].

Ученые из Флориды отмечали курьезность заключения, что применение ИГКС у больных ХОБЛ не приводит к увеличению летальности как вследствие пневмонии, так и от всех причин. В 2015 г. они, тщательно проанализировав публикации, отметили, что связь между применением ИГКС и возникновением пневмонии вполне определенная и присутствует в большинстве подобных исследований, однако во всех имеются значительные риски смещения данных по ряду позиций. Большинство РКИ ограничены в доказательстве наличия пневмонии, основаны на «репортировании» НЯ. Многие наблюдательные исследования включали надлежащую рентгенографическую оценку пневмонии, но были ограничены их ретроспективным наблюдательным дизайном. Общий (не выровненный по другим признакам) высокий риск пневмонии был связан с большей продолжительностью применения ИГКС, использованием более сильных ИГКС в более высоких дозах. Это подразумевает, что эффект негативного влияния ИГКС зависит от дозы. Летальность больных является точным показателем. Несмотря на повышенный риск развития пневмонии при применении ИГКС у больных ХОБЛ, не установлено каких-либо различий в летальности, связанной с легочным заболеванием, или летальности от всех причин, связанных с применением ИГКС. Этот факт свидетельствует о двойном эффекте ИГКС, т.е. нежелательном влиянии в сочетании со «смягчающим» эффектом [42].

Определенные надежды на прояснение ситуации возлагались на двойное слепое III фазы 52-недельное РКИ EFFECT (NCT01946620), в котором планируется оценка эффективности и безопасности 2 суточных доз новой комбинации ИГКС/ДДБА флутиказона пропионата/формотерола (250/10 мкг и 500/20 мкг) в сравнении с монотерапией формотеролом у больных ХОБЛ с ОФВ₁ $\geq 50\%$ от должных и с обострениями в анамнезе. Первичной конечной точкой является среднее число обострений в течение 1 года – среднетяжелых и тяжелых. Оценка возникновения пневмонии входит в перечень вторичных конечных точек, однако регистрация пневмоний в этом исследовании планируется по критериям Британского

торакального общества, что допускает диагноз пневмонии без проведения рентгенографии [43], т.е. при интерпретации результатов мы встретимся с теми же вопросами, отмеченными в начале этого пути – в исследовании TORCH.

Проведенный анализ данных РКИ и исследований из реальной клинической практики свидетельствует о том, что вопрос о значимости развития пневмонии у больных ХОБЛ и месте ИГКС при ХОБЛ далек от обоснованного решения.

Существующие рекомендации по применению ИГКС только у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения с частыми обострениями логичны и обоснованы, но именно в этой подгруппе больных отмечен самый высокий риск развития пневмонии (в отличие от других больных ХОБЛ, у которых ИГКС не показаны и риск развития пневмонии невысок).

Не все ИГКС одинаковы, и возникает вопрос: насколько правомочно говорить о риске пневмонии при применении ИГКС в целом? Какой препарат и в какой дозе был назначен? Ответ можно получить из новых прямых сравнительных РКИ. Заключение, что риск пневмонии – это класс-специфическое НЯ, основано прежде всего на результатах изучения флутиказона. Мы, видимо, должны признать, что рекомендация комбинаций ИГКС/ДДБА с высокой дозой ИГКС для лечения ХОБЛ была добросовестным заблуждением и требует пересмотра.

В некоторых РКИ неточно описаны диагнозы больных, включенных в исследование. С одной стороны, не во всех РКИ пневмония подтверждалась лучевыми методами, с другой – включение в исследование больных с синдромом перекреста БА/ХОБЛ (ACOS) могло существенно влиять на результат. Наличие риска развития пневмонии и его отсутствие при БА тоже не имеет объяснения с доказательной базой. Нам не встретилось РКИ, направленных на сравнение риска развития пневмонии у больных БА и ХОБЛ с равной степенью тяжести обструкции и при применении одного ИГКС в равной дозе.

Не имеет обоснованного объяснения и «двойное действие» ИГКС в этой ситуации – повышение вероятности развития пневмонии при ХОБЛ и в то же время снижение вероятности развития тяжелой пневмонии и отсутствие влияния на летальность. Механизм этого смягчения последствий НЯ неясен. ИГКС подавляют иммунитет и способствуют развитию острой инфекции, но как противовоспалительные препараты контролируют тяжесть течения пневмонии? Об этом же свидетельствуют работы, показавшие снижение вероятности развития ОРДС у больных, получающих ИГКС. Неясно, почему ИГКС повышают риск пневмонии, но не повышают риск инфекционного обострения ХОБЛ?

Следует надеяться, что дальнейшие РКИ и наблюдательные исследования дадут ответы на эти вопросы и убергут нас от поспешных выводов и рекомендаций.

Литература

1. Barnes P. Corticosteroid effects on cell signaling // *Eur. Respir. J.* – 2006; 27 (2): 413–26.
2. Crim C., Pierre L., Daley-Yates P. A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled adults with asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000; CD001117.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Available at: <http://www.ginasthma.org/>
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org/>

5. Sibila O., Anzueto A., Restrepo M.I. The paradoxical effect on pneumonia of chronic inhaled corticosteroids // *Clin. Pulm. Med.* – 2013; 20 (1): 1–14.
6. Nannini L., Poole P., Milan S. et al. Combined corticosteroid and long-acting beta₂-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013; 11: CD003794.
7. Kaplan A. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015; 10: 2535–48.
8. Kruis A., Ställberg B., Jones R. et al. Primary care COPD patients compared with large pharmaceutically-sponsored COPD studies: an UNLOCK validation study // *PLoS One.* – 2014; 9 (3): e90145.
9. Niederseer D., Richter S., Neunhäuserer D. et al. Symptomatic chronic obstructive pulmonary disease in clinical trials and in a population-based study // *Sleep Breath.* – 2015; 19 (3): 801–8.
10. Wilkie M., Finch S., Schembri S. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease – the shifting treatment paradigm // *COPD.* – 2015; 12 (5): 582–90.
11. Price D., Miravittles M., Pavord I. et al. First maintenance therapy for COPD in the UK between 2009 and 2012: a retrospective database analysis // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2016; 26: 16061.
12. Барабанова Е.Н., Колонтарева Ю.М. Ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие β₂-агонисты в лечении хронической обструктивной болезни легких: дискуссия продолжается // *Пульмонология.* – 2016; 26 (3): 357–63.
13. Singanayagam A., Chalmers J., Hill A. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia: evidence for and against the proposed association // *QJM.* – 2010; 103 (6): 379–85.
14. Calverley P., Anderson J., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 356 (8): 775–89.
15. Ernst P., Gonzalez A., Brassard P. et al. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007; 176 (2): 162–6.
16. Ernst P., Suissa S. Pneumonia in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2008; 10 (3): 223–8.
17. Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н. и др. Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* – 2009; 2: 33–41.
18. Calverley P., Stockley R., Seemungal T. et al. Reported pneumonia in COPD: findings from the INSPIRE study // *Chest.* – 2011; 139 (3): 505–12.
19. Yawn B., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013; 8: 295–304.
20. Sibila O., Laserna E., Mortensen E. et al. Effects of inhaled corticosteroids on pneumonia severity and antimicrobial resistance // *Respir. Care.* – 2013; 58 (9): 1489–94.
21. Wedzicha J., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone / formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations // *Respir. Med.* – 2014; 108 (8): 1153–62.
22. Crim C., Dransfield M., Bourbeau J. et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015; 12 (1): 27–34.
23. Halpin D., Gray J., Edwards S. et al. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials // *Int. J. Clin. Pract.* – 2011; 65 (7): 764–74.
24. Ruiz Garcia V., Compte Torrero L. Risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease patients // *Med. Clin. (Barc).* – 2011; 137 (7): 302–4.
25. Janson C., Larsson K., Lisspers K. et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β₂ agonist: observational matched cohort study (PATHOS) // *BMJ.* – 2013; 346: f3306.
26. Roggeri A., Micheletto C., Roggeri D. Outcomes and costs of treating chronic obstructive pulmonary disease with inhaled fixed combinations: the Italian perspective of the PATHOS study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014; 9: 569–76.
27. Suissa S., Patenaude V., Lapi F. et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia // *Thorax.* – 2013; 68 (11): 1029–36.
28. Latorre M., Novelli F., Vagaggini B. et al. Differences in the efficacy and safety among inhaled corticosteroids (ICS)/long-acting beta₂-agonists (LABA) combinations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Role of ICS // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2015; 30: 44–50.
29. Kern D., Davis J., Williams S. et al. Comparative effectiveness of budesonide/formoterol combination and fluticasone/salmeterol combination among chronic obstructive pulmonary disease patients new to controller treatment: a US administrative claims database study // *Respir. Res.* – 2015; 16: 52.
30. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/inhaled_corticosteroids_for_chronic_obstructive_pulmonary_disease/human_referral_prac_000050.jsp&mid=WCOB01ac05805c516f (27.01.2017)
31. O'Byrne P., Pedersen S., Carlsson L. et al. Risks of pneumonia in asthmatic patients taking inhaled corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011; 183 (5): 589–895.
32. Mapel D., Schum M., Yood M. et al. Pneumonia among COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators // *Prim. Care Respir. J.* – 2010; 19 (2): 109–17.
33. Marzoratti L., Iannella H., Waterer G. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2013; 7 (4): 225–34.
34. Festic E., Bansal V., Gajic O. et al. Prehospital use of inhaled corticosteroids and point prevalence of pneumonia at the time of hospital admission: secondary analysis of a multicenter cohort study // *Mayo Clin. Proc.* – 2014; 89 (2): 154–62.
35. Yamanashi K., Marumo S., Shoji T. et al. The relationship between perioperative administration of inhaled corticosteroid and postoperative respiratory complications after pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015; 63 (12): 652–9.
36. Ernst P., Coulombe J., Brassard P. et al. The risk of sepsis with inhaled and oral corticosteroids in patients with COPD // *COPD.* – 2016; 1–6. DOI: 10.1080/15412555.2016.1238450. Epub ahead of print.
37. Vestbo J., Leather D., Diar Bakerly N. et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice // *N. Engl. J. Med.* – 2016; 375 (13): 1253–60.
38. Malo de Molina R., Mortensen E., Restrepo M. et al. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia // *Eur. Respir. J.* – 2010; 36 (4): 751–7.
39. Chen D., Restrepo M., Fine M. et al. Observational study of inhaled corticosteroids on outcomes for COPD patients with pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011; 184 (3): 312–6.
40. Mangi A., Bansal V., Li G. et al. Pre-hospital use of inhaled corticosteroids and inhaled beta agonists and incidence of ARDS: A population-based study // *Acta Med. Acad.* – 2015; 44 (2): 109–16.
41. Sellares J., López-Giraldo A., Lucena C. et al. Influence of previous use of inhaled corticosteroids on the development of pleural effusion in community-acquired pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013; 187 (11): 1241–8.
42. Festic E., Scanlon P. Incident pneumonia and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A double effect of inhaled corticosteroids? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015; 191 (2): 141–8.
43. Papi A., Jones P., Dalvi P. et al. The EFFECT trial: evaluating exacerbations, biomarkers, and safety outcomes with two dose levels of fluticasone propionate/formoterol in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015; 10: 2431–8.

PNEUMONIA IN COPD PATIENTS RECEIVING INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS

Professor **A. Vixel**, MD; **I. Vixel**, Candidate of Medical Sciences; **E. Gizatullina**, Candidate of Medical Sciences
Kazan State Medical University

The review evaluates the safety of using inhaled glucocorticosteroids and their combinations with long-acting β₂-adrenomimetics for chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: pulmonology, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, inhaled glucocorticosteroids.