

УДК: 615.23:616.24.24-007.271]-036.12]:[61:001.8]

В.В. ТОЛУБАЄВ, О.М. ЗАЛІСЬКА

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

## Аналіз даних доказової медицини щодо медичних технологій для базисної терапії хронічного обструктивного захворювання легень

### Резюме

**Анализ доказательных данных относительно медицинских технологий, применяемых для базисной терапии хронической обструктивной болезни легких**

В.В. Толубаев, О.Н. Залиская

Проведен анализ данных доказательной медицины с высокой степенью достоверности об относительной (сравнительной) эффективности и безопасности ингаляционных препаратов для базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), и определение перспектив оценки медицинских технологий для лечения ХОБЛ.

**Ключевые слова:** данные доказательной медицины, хроническая обструктивная болезнь легких, базисная терапия, литературный поиск

### Summary

**Analysis of Evidence-Based Data about the Health Technologies are used for Copd Basis Treatment**

V.V. Tolubaiev, O.M. Zalis'ka

Analysis of high-relevant evidence-based data about relative (comparative) efficacy and safety of inhaled medications for COPD basis was performed with following determination of further perspectives for assessments of health technologies for COPD.

**Key words:** evidence-based medical data, COPD, basis, literature search

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це мультифакторне захворювання, у патогенезі якого ключове місце займають запалення та порушення функції зовнішнього дихання [1]. При прогресуванні захворювання до нього приєднується супутня патологія – слабкість скелетних м'язів, кахексія, серцева недостатність, остеопороз, анемія, цукровий діабет, метаболічний синдром, депресія, рак легень.

Лікування ХОЗЛ згідно з вимогами нової настанови GOLD (2011), повинно бути ефективним: мати негайну (зменшення симптомів) та перспективну (зменшення ризиків загострень) дієвість, а також включати заходи щодо лікування супутньої патології [5]. Вибір препаратів або їх комбінацій залежить від ступеня вираженості симптомів, ступеня вентиляційних порушень, частоти загострень. Для базового лікування ХОЗЛ в Україні застосовують широкий спектр препаратів, які включають:  $\beta_2$ -агоністи короткої та тривалої дії (БАКД та БАТД); холінолітики короткої та тривалої дії; метилксантини; інгаляційні кортикостероїди; комбінації інгаляційних кортикостероїдів та БАТД; інгібітор фосфодієстерази 4-го типу, нестероїдні протизапальні засоби (НППЗ), муколітики, антиоксиданти [2].

Призначення препаратів для лікування ХОЗЛ повинно ґрунтуватися на даних доказової медицини, що мають високу достовірність, з урахуванням доступності, і водночас воно має бути пацієнт-орієнтованим [5].

Провідним джерелом доказової медичної інформації є база даних Товариства Кокрана «The Cochrane Collaboration». Основною

місією організації є створення систематичних оглядів. Кокранівський систематичний огляд – це аналітичне узагальнення оцінки ефективності лікувальних та профілактичних втручань, отриманих внаслідок проведення рандомізованих клінічних досліджень. Кожний огляд відповідає на чітко сформульоване запитання; складається на основі пошуку абсолютно всіх джерел інформації; постійно доповнюється новою інформацією; літературний пошук, відбір даних та їх обробка проводяться згідно зі стандартизованими методиками.

Нашою метою було провести аналіз даних доказової медицини щодо порівняльної ефективності і безпеки застосування інгаляційних засобів для базисної терапії ХОЗЛ.

### Матеріали та методи дослідження

Методика дослідження включала такі 4 етапи:

**Етап I.** Інформаційний пошук. Дата проведення пошуку: 15 січня 2013 р. Ресурс – електронна бібліотека Кокранівського співробітництва «The Cochrane Library». Метод пошуку: введення пошукової фрази «Chronic Obstructive Pulmonary Disease» (укр.–хронічне обструктивне захворювання легень). Далі були відібрані всі публікації із підрозділів «Review» та «Protocol» у розділі «Cochrane Reviews».

**Етап II.** На даному етапі для подальшого аналізу були відібрані Кокранівські огляди та протоколи, які досліджують ефективність та безпеку тривалого (більше 4-х тижнів) застосування інгаляційних лікарських засобів для лікування стабільного ХОЗЛ.

**Етап III.** Огляди, що пройшли критерії відбору, були ранжовані за датою публікації (у «The Cochrane Library» функція «Sort by Date») з метою оцінки актуальності проблеми. Ці огляди були ранжовані за ступенем релевантності (функція «Sort by Relevance»). З протоколів, що відповідали критеріям, встановленим на етапі II, були відібрані тільки ті, що були опубліковані протягом 2012 року і не були у статусі «вибув» (позначка «Wd» – withdrawn).

**Етап IV.** На заключному етапі дослідження були проаналізовані зміст та основні результати відібраних п'яти Кокранівських оглядів з найвищим ступенем релевантності. Також були вивчені основні завдання, які вказані в обраних нами протоколах.

## Результати та їх обговорення

Загальний алгоритм методики відбору оглядів на I-IV етапах подано на рис. 1.

Як видно з рис. 1, всього в результаті пошуку за ключовими фразами пошуковою системою електронної бібліотеки «The Cochrane Library» було знайдено 5805 публікацій, з них 88 у розділі «Cochrane Reviews»: 72 огляди та 16 протоколів в підрозділах «Review» та «Protocol» відповідно. З них тільки 17 оглядів та 7 протоколів були присвячені інгаляційним препаратам для базисної терапії ХОЗЛ. Динаміку публікації оглядів з відповідної тематики подано на рис. 2.

Отже, в 2012 році було опубліковано найбільшу кількість оглядів щодо інгаляційних препаратів для базисної терапії ХОЗЛ за останні 11 років, тобто тема на сьогодні є досить актуальною, причому наявні 6 відкритих протоколів, відповідно до яких готуються наступні огляди, які будуть опубліковані.

Нами проведено систематизацію результатів, які подані у вищевказаних оглядах. У табл. 1 надано інформацію щодо 5-ти Кокранівських оглядів, що присвячені питанню застосування інгаляційних препаратів для базисної терапії ХОЗЛ, з найвищим ступенем релевантності (згідно з градацією пошукової системи бази даних «The Cochrane Library»).

Перелік медичних технологій, що досліджувалися у вищевказаних оглядах, та основні результати їх аналізу наведені у табл. 2.

**Аналіз протоколів.** Нами узагальнено, що основна мета оглядів Кокрана, які заплановані в 2012 році, зосереджена на таких напрямках:

- визначення ефективності і безпеки застосування в лікуванні ХОЗЛ інгаляційної форми беклометазону в порівнянні з плацебо, а також комбінації беклометазону та БАТД у порівнянні з БАТД окремо;
- оцінка ефективності та безпеки застосування препаратів тривалої дії (кожного окремо та в різних комбінаціях) для лікування ХОЗЛ;

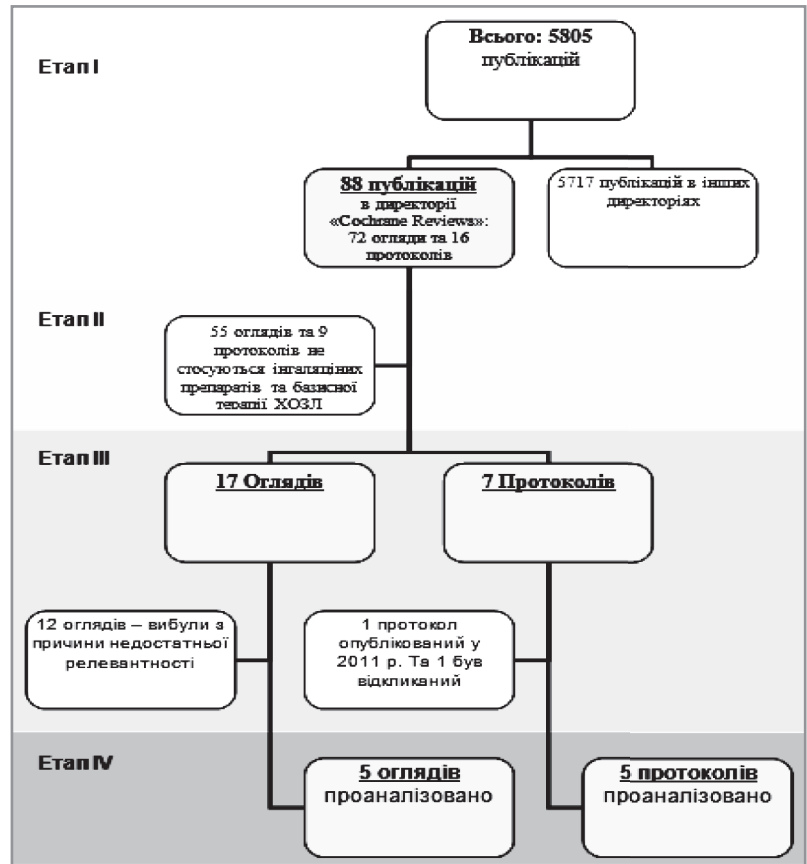


Рис. 1. Алгоритм методики відбору оглядів про ХОЗЛ

Таблиця 1. Огляди з найвищим ступенем релевантності

№*	Група препаратів (АТС-код)	Автори, рік	Посилання
1	Холіноблокатори (R03BB) селективні $\beta_2$ -адреноміметики (R03AC)	Appleton S.; Jones T.; Poole P.; Lasserson T.J.; Adams R.; Smith B.; Muhammed J, 2006 (2008 updated)	ID: CD006101 DOI:10.1002/14651858.CD006101 <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006101/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006101/abstract</a>
2	Холіноблокатори (R03BB), селективні $\beta_2$ -адреноміметики (R03AC)	Chong J.; Karner C.; Poole P., 2012	ID: CD009157 DOI:10.1002/14651858.CD009157.pub2 <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009157.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009157.pub2/abstract</a>
3	Селективні $\beta_2$ -адреноміметики (R03AC)	Appleton S.; Poole P.; Smith B.; Veale A.; Lasserson T.J.; Chan M.M.K.; Cates C.J., 2006 (2009 updated)	ID: CD001104 DOI:10.1002/14651858.CD001104.pub2 <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001104.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001104.pub2/abstract</a>
4	Селективні $\beta_2$ -адреноміметики (R03AC)	Sestini P.; Renzoni E.; Robinson S.; Poole P.; Ram F. SF, 2002 (2009 updated)	ID: CD001495 DOI:10.1002/14651858.CD001495 <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001495/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001495/abstract</a>
5	Холіноблокатори (R03BB), препарати фіксованої комбінації селективних $\beta_2$ -адреноміметиків з іншими препаратами для лікування обструктивних захворювань легень (R03AK)	Welsh E.J.; Cates C.J.; Poole P., 2010 (2011 updated)	ID: CD007891 DOI:10.1002/14651858.CD007891.pub2 <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007891.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007891.pub2/abstract</a>

Примітка: \*Ранжування за ступенем релевантності в пошуковій системі бази даних «The Cochrane Library».

- проведення оцінки ефектів БАТД у порівнянні з плацебо, при лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ, з огляду на клінічно важливі результати;
- порівняння ефективності індактеролу з плацебо та БАТД двічі на добу в лікуванні ХОЗЛ;
- порівняння впливу тіотропію броміду та іпратропію броміду на якість життя, загострення, симптоми, легеневу функцію та частоту серйозних побічних явищ у пацієнтів з ХОЗЛ.

Таким чином, узагальнення даних вказаних протоколів свідчить, що застосування інгаляційних препаратів для базисної терапії ХОЗЛ є ефективним та вимагає проведення подальших досліджень.



Рис. 2. Динаміка публікацій оглядів, присвячених базисній терапії ХОЗЛ 2002–2012 рр.

Таблиця 2. Основні результати систематичних оглядів щодо ефективності лікарських засобів при ХОЗЛ

Автор, рік (оновлення): медичні технології	Ефективність, результати досліджень
<b>Appleton S et al., 2006 (2008)</b>	
Іпратропію бромід	- не відрізняється за впливом на якість життя, загострення та вираженість симптомів від сальметеролу
Сальметерол	- істотне покращення ранкових значень пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ) та об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ <sub>1</sub> ) на користь сальметеролу в порівнянні з монотерапією іпратропіумом
Формотерол	- деякі вигоди використання формотеролу з огляду на покращення ранкових показників ПОШ в порівнянні з монотерапією іпратропію бромідом
Комбінація іпратропію бромід + сальметерол	- достовірні відмінності на користь комбінації показників функції легень (після прийому бронходилататора), зменшення використання $\beta_2$ -агоністів короткої дії, покращення якості життя, що пов'язано зі станом здоров'я у порівнянні з сальметеролом в якості монотерапії
<b>Chong J et al., 2012</b>	
Тіотропію бромід	- тіотропію бромід у порівнянні з БАТД достовірно знижує кількість пацієнтів з одним і більше загостренням, відношення шансів (ВШ) 0,86 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,79; 0,93), в той час як $\beta_2$ -агоністи між собою за даним показником достовірно не відрізняються; - лікування тіотропію бромідом асоціюється з достовірним зменшенням кількості госпіталізацій, що пов'язані з ХОЗЛ, у порівнянні з лікуванням БАТД, ВШ 0,87 (95% ДІ 0,77; 0,99), але не госпіталізацій в цілому; - достовірно менша кількість випадків нефатальних побічних реакцій та вибування із дослідження на користь тіотропію броміду, ВШ 0,88 (95% ДІ 0,78; 0,99) та ВШ 0,89 (95% ДІ 0,81; 0,99) в порівнянні з БАТД; - у порівнянні з сальметеролом, терапія тіотропію бромідом є більш ефективною у досягненні таких клінічних результатів, як якість життя та зменшення кількості госпіталізацій. Також тіотропію бромід визнаний більш витратоефективним, ніж сальметерол. Але автори відмічають високий ступінь «аналогічності» результатів
Сальметерол	-
Формотерол	-
Індактерол	достовірно покращує якість життя в порівнянні з тіотропію бромідом
<b>Appleton S et al., 2006 (2009)</b>	
Сальметерол	порівняння медичних технологій між собою не проводилось
Формотерол	порівняння медичних технологій між собою не проводилось
<b>Sestini P et al., 2002 (2009)</b>	
Сальбутамол	порівняння медичних технологій між собою не проводилось
Ізопротеренол	порівняння медичних технологій між собою не проводилось
Тербуталін	порівняння медичних технологій між собою не проводилось
<b>Welsh E J et al., 2010 (2011)*</b>	
Тіотропію бромід	- у порівнянні з монотерапією тіотропію бромідом, в групі комбінованої терапії частіше траплялись загострення, що потребувало лікування антибіотиками, відносний ризик (ВР) 1,19 (95% ДІ 1,02; 1,38); - в групі комбінованої терапії була достовірно більша кількість госпіталізацій з усіх причин, Пето ВШ 1,32 (95% ДІ 1,04; 1,67); - в групі комбінованої терапії було більше випадків пневмонії, Пето ВШ 2,13 (95% ДІ 1,33; 3,40)
Фіксована комбінація флутиказон/ сальметерол	- кількість смертей в групі комбінованої терапії флутиказон/ сальметерол менша, ніж в групі тіотропію броміду, Пето ВШ 0,55 (95% ДІ 0,33; 0,93). Це статистично достовірна різниця, хоча кількість пацієнтів, вибувших з кожної групи, була в 11 разів більша, ніж число померлих учасників спостереження, що отримували флутиказон/ сальметерол, і в 7 разів більша від кількості учасників, що отримували тіотропію бромід; - загострення, що потребували лікування пероральними глюкокортикостероїдами, в групі флутиказон/ сальметерол траплялись достовірно рідше, ВР 0,81 (95% ДІ 0,67; 0,99).

Примітка: \* Слід зазначити, що в основі огляду Welsh E J et al. (2011) є результати дослідження INSPIRE, в якому була дуже велика і неоднорідна когорта пацієнтів, які вибули (в кожній з груп), крім того, серед цих пацієнтів не була зібрана інформація про результати лікування. Це викликає сумніви у достовірності дослідження.

## Висновки

1. Проведений нами аналіз даних доказової медицини показав, що основні групи інгаляційних препаратів за АТС-класифікацією, які використовуються для базисної терапії стабільного ХОЗЛ: холіноблокатори (R03BB), селективні  $\beta_2$ -адреноміметики (R03AC), препарати фіксованої комбінації селективних  $\beta_2$ -адреноміметиків з іншими препаратами для лікування обструктивних захворювань легень (R03AK), є представленими у базах доказової медицини.
2. Встановлено, що при призначенні як базисна терапія ХОЗЛ  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії (сальметеролу, формотеролу, індакатеролу) або тіотропію броміду треба враховувати, що застосування тіотропію дозволяє знизити кількість пацієнтів з одним і більше загостренням, зменшити кількість: госпіталізацій, пов'язаних з ХОЗЛ; нефатальних побічних реакцій у порівнянні з БАТД. Призначення комбінації іпратропіум бормід + сальметерол дозволяє покращити показники функції легень (після прийому бронходилататора), зменшити використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії та покращити якість життя, що пов'язано зі станом здоров'я у порівнянні із застосуванням монотерапії сальметеролом. Також у порівнянні з сальметеролом, терапія тіотропію бромідом є більш ефективною у досягненні таких клінічних результатів, як якість життя та зменшення кількості госпіталізацій, проте вона є більш витратоефективною. Тіотропію бромід за ефективністю поступається тільки індакатеролу щодо покращення якості життя.
3. При призначенні як базисна терапія ХОЗЛ тіотропію броміду або фіксованої комбінації сальметерол + флютиказон слід керуватися рекомендаціями GOLD, так як результати основного дослідження, що включено до огляду Welsh E J et al. 2010 (2011), автори вважають сумнівними.
4. Дані доказової медицини свідчать, що призначення інгаляційного (-их) препарату (-ів) повинно проводитись з урахуванням клінічних, соціально-економічних аспектів, а саме: клінічної форми або ступеня тяжкості, коморбідності, доступності лікарських засобів, індивідуальних особливостей.
5. Аналіз протоколів, які заплановані для Кокранівських оглядів, показав, що у майбутньому буде доступна нова інформація з високим рівнем доказів щодо ефективності препаратів для базисної інгаляційної терапії.

## Список використаної літератури

1. Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. – 2012. – № 2 – С. 6–8.
2. Яшина Л.А. Базисная терапия больных ХОЗЛ / Л.А. Яшина // Украинский пульмонологический журнал. – 2012. – № 2 – С. 9–11.
3. Appleton S. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease / S. Appleton, T. Jones, P. Poole et al. // John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library – 2008 – Issue 4.
4. Appleton S. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease / S. Appleton, P. Poole, B. Smith et al. // John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library – 2009 – Issue 1.
5. Chong J. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease / J. Chong, C. Karner, P. Poole // John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library – 2012 – Issue 9.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011) // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc – 2011.
7. Sestini P. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease / P. Sestini, E. Renzoni, S. Robinson // John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library – 2009 – Issue 4.
8. Welsh E.J. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease / E.J. Welsh, C.J. Cates, P. Poole // John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library – 2011 – Issue 7.