

Респираторни заболявания по света: един глас, „обединен за белодробно здраве“

Белите дробове са органи, жизнено необходими за живота. Болестите на белите дробове (няколко тежки състояния и множество по-леки и по-редки) са причина за болка и нарушаване на качеството на живота на милиони хора и са сред водещите причини за смъртност в световен мащаб. Съществуват много рискови фактори за развитие на белодробните болести, чието действие може да започне от най-ранна възраст; много от тези фактори са предотвратими и ефектите им са лечими.

От момента на създаването си Европейското респираторно дружество (ERS) отговаря бързо на променящите се здравни приоритети, информира медиите и обществото и си сътрудничи със създателите на здравно законодателство в Европа. През 2013 г. дружеството издаде ново издание на Европейската белодробна бяла книга, която съдържа най-новата информация от Световната здравна организация и Световния център за превенция и контрол на болестите и множество експерти от цяла Европа, представящи настоящото състояние на белодробната наука и анализиращи бъдещите тенденции.

ERS е член на Форума на интернационалните респираторни дружества (FIRS) – партньорска организация на международните белодробни дружества. В него членуват и Американското торакално дружество, Американският колеж на гръдните лекари, Азиатското тихоокеанско дружество по белодробни болести, Латиноамериканската торакална асоциация, Панафриканското торакално дружество, Глобалната инициатива за астма и Глобалната инициатива за хронична белодробна обструктивна болест.

FIRS бе създаден през 2001 г. с цел изясняване на значението на респираторните заболявания за общия здравен статус на популацията. На 20 ноември 2013 г. бе представен доклад на FIRS на тема „Респираторните заболявания по света: съвременна реалност – бъдещи възможности“. Този доклад, подготвен от водещи белодробни асоциации, е призив за действие за оптимизиране на здравните стратегии, системи и здравната помощ с цел подобряване на белодробното здраве на световната популация. Докато всеки член на дружеството работи върху подобряването на респираторното здраве на своя континент, в своята страна или регион, сътрудничеството на националните и международните организации позволява постигането на глобални резултати.

Докладът на FIRS е насочен към хората, участващи в превенцията и терапията на белодробните заболявания. Докладът е замислен като ръководство за петте белодробни болести с най-висока социална тежест по отношение на заболяемост и смъртност – хронична обструктивна белодробна болест, астма, остри респираторни инфекции, туберкулоза и белодробен рак. В доклада са описани методите за профилактика, терапия и дългосрочния контрол на всяка от болестите.

Докладът завършва с 10 ключови препоръки – важни действия, чрез които е възможно понижението на тежестта на респираторната болест и подобрене на общественото здраве. Тези препоръки са в унисон с приоритетите и дейностите на ERS, осъвременявани ежегодно и въвеждани в практиката. За да разпространи своето послание, ERS организира научна конференция, на която представи насоки за развитие на пулмологията и приоритетни въпроси в научните проучвания в дългосрочен план. Чрез своите публикации в научни списания FIRS се надява да достигне до възможно най-много лекари пулмолози и да се увери, че неговото съобщение е прието и разбрано. Това е ключова стъпка към реализиране на по-добри възможности в близкото бъдеще.

Литература

1. *ERJ*. January 1, 2014;43,(1):3-5.

Сигурност на бета₂-агонистите: край на 50-годишната дискусия?

Сигурността на бета₂-агонистите е поставяна под въпрос от момента на тяхното въвеждане в практиката в края на 50-те години. Съществуват стотици публикации за сигурността на краткочействащите и бързодействащите инхалационни бета₂-агонисти, а дискусията продължава. Ще поставят ли край на тази дискусия новите доказателства?

Въвеждането на изопроterenол форте – слабоселективен инхалационен бета₂-агонист с кратко действие, доведе до епидемия от астматична смъртност във Великобритания, Австралия и САЩ¹. Смъртността бе в пряка зависимост от приема на изопроterenол форте и много изследователи заключиха, че слабоселективните бета₂-агонисти с кратко действие имат кардиотоксични ефекти или провокират развитието на придобита резистентност². Всъщност повечето от смъртните случаи са настъпили при пациенти, които са преустановили пероралния прием на кортикостероиди, и това води до допълнителна асоциация със смъртността поради астма.

Sears et al. поставиха начало на втората дискусия за смъртността при деца с астма^{3, 4}. Тя се дължи основно на фенотерол – слабоселективен бета₂-агонист с краткосрочно действие⁵, а следователно – на нецелесъобразна терапия на пациентите, включително липса на инхалационни кортикостероиди⁶. Фенотерол е използван по-често при пациенти с тежка астма и след ажустирание по отношение на изходния риск не се установява повишение на риска за тежките екзацербации⁷.

Поради опасенията за рискове, свързани с приема на краткочействащи бета₂-агонисти, е проведено проучване във Великобритания, което сравнява сигурността на салметерол и салбутамол при пациенти с астма⁸. При 16 787 пациенти на 16-седмична терапия със салметерол са настъпили 54 смъртни случая и 12 смъртни случая от астма (0.07%). Пълното проучване, включващо 15 407 пациенти, наблюдавани в продължение на 1 година, не показа асоциация между терапията със салметерол и астматичната смъртност¹⁰.

Администрацията по храните и лекарствата на САЩ (FDA) поиска потвърждение на резултатите на Castle et al.⁹. В проучването Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART) е сравнена терапията на астма с и без салметерол¹¹. След междинен анализ на данните от 26 355 пациенти проучването е прекратено поради резултатите при афроамериканците и трудности при проследяването на пациентите. Първичният показател, изследван в проучването – респираторна смърт или животозастрашаващи състояния, има ниска честота и не се различава сигнификантно между двете групи. Наблюдавано е малко, но сигнификантно повишение на смъртността, асоциирана с астма (13 vs 3; RR 4.37, 95% CI 1.25–15.34), и на комбинацията от астматична смъртност и животозастрашаващи инциденти (37 vs 22; RR 1.71, 95% CI 1.01–2.89) при пациенти на терапия със салметерол спрямо плацебо. Разликата е по-голяма в афроамериканската субпопулация; тази субпопулация е известна с лошия контрол на заболяването¹² и преобладаващата част от смъртността настъпва при пациенти, които не са получавали инхалационни кортикостероиди¹³.

Ефектът на инхалационните кортикостероиди върху сигурността на бета₂-агонистите е обект на мета-анализ на рандомизирани контролирани проучвания със салметерол¹⁴ и формотерол¹⁵.

Анализиран са резултатите от 66 проучвания на GlaxoSmithKline, включващи общо 20 966 пациенти с астма¹⁴. Хоспитализациите, асоциирани с астма, са много малко (35 случая при пациенти на терапия с инхалационни кортикостероиди и салметерол спрямо 34 случая при пациенти на монотерапия с инхалационни кортикостероиди. Един смъртен случай, свързан с астма, е настъпил при пациент на комбинирана терапия с инхалационен кортикостероид и салметерол. Субанализ на данните от 24 проучвания показва понижение на риска за тежка екзацербация на астмата при комбинирана терапия с инхалационен кортикостероид и салметерол

В сравнение с монотерапията с кортикостероид (разлика в риска -0.025, интервал на доверителност -0.036—0.014; $p < 0.001$).

Друг анализ изследва честотата на астмата, сърдечната и общата смъртност по отношение на терапията с формотерол. Анализът включва данни от всички рандомизирани, контролирани, паралелно-групови проучвания на астма при терапия с формотерол и продължителност 3–12 месеца¹⁵. Проучването на Sears и Radner¹⁶ предоставя данни от 100 000 пациенти, проследени от AstraZeneca¹⁵. Относителният риск за смърт, асоциирана с астма, е 1.13 за терапията с формотерол (8 vs 2; RR 1.13, 95% CI 0.19–1.22). Честотата на нефаталните сериозни инциденти, асоциирани с астма, е понижена значително при терапия с формотерол (RR 0.63). Авторите заключават, че „няма данни за повишение на риска за смърт, асоциирана с астма, при терапия с формотерол“.

Тези рандомизирани контролирани проучвания имат своите ограничения, тъй като включват селектирани пациенти под строго проследяване, а някои от проучванията имат кратка продължителност (12 седмици). Един смъртен случай в проучванията със салметерол и 8 смъртни случая в проучванията с формотерол ограничават възможността за измерване на този показател в проучванията. В проучването на Sears и Radner¹⁶ статистически ограничения не позволяват извеждането на дефинитивно заключение.

Сигурността на салметерол и формотерол е изследвана и в два нови анализа. При възрастни е установено повишение на риска за сериозни нежелани ефекти при терапия с формотерол в сравнение с плацебо и този риск не се понижава при пациентите, приемащи инхалационни кортикостероиди¹⁸. Изследователите заключават, че данните за сериозните нежелани ефекти на медикаментите трябва да бъдат по-подробно представяни в научните списания¹⁸. Не е известно на какво се дължат разликите в резултатите на Sears и Radner¹⁶ и Cates et al.^{18, 19}

Ефектът на нежеланите странични ефекти при терапия с формотерол при деца е по-изразен¹⁸ в сравнение с възрастни, но разликата между групите не е сигнификантна. Не може да бъде изведено заключение за риска за настъпване на смърт от астма при комбинирана терапия¹⁹. Смята се, че терапията с дългодействащи бета₂-агонисти и инхалационни кортикостероиди е с по-нисък риск в сравнение само с дългодействащи бета₂-агонисти, но по всяка вероятност и комбинираната терапия е свързана с известни рискове. Очаква се резултатите от големи текущи проучвания да хвърлят светлина върху рисковете от комбинираната терапия при деца и възрастни с астма. Относителната сигурност на формотерол в сравнение със салметерол остава неизвестна¹⁹.

Не са известни нежелани сърдечно-съдови ефекти на дългодействащите бета₂-агонисти²⁰. Възможно е обаче електрокардиографският скрининг да не е достатъчен за установяване на пациентите с риск за развитие на сърдечно-съдови инциденти.

Рандомизираните клинични проучвания са от изключително значение за оценката на ефективността на новите интервенции, но все още няма разработен достатъчно добър дизайн за оценка на сигурността. Възможно е броят на пациентите да е твърде нисък, за да бъдат открити редки, но сериозни странични ефекти, а много медикаменти бяха изтеглени от пазара поради тези редки странични ефекти. Възможно е и подценяване на страничните ефекти в някои проучвания, финансирани от фармацевтични компании²¹.

В Брюкселската декларация се подчертава необходимостта от промяна на терапията на пациентите с астма и се изисква осъвременяване на становището на Европейската агенция по лекарствата за терапията на астмата: необходими са проучвания в „реални условия“ и осъвременяване на препоръките за лечение на заболяването²². Проучването SMART¹¹ бе прекратено поради трудности в рандомизацията на пациентите.

През 2010 г. FDA извърши изчерпателен преглед на ползите и рисковете от терапията с дългодействащи бета₂-агонисти за лечение на астма. „Агенцията заключи, че ползите от приложението на дългодействащите бета₂-агонисти продължават да надвишават рисковете при целесъобразно използване на медикаментите и че тези медикаменти трябва да останат налични за терапия на астма“. Поради сериозните рискове, свързани с употребата им, FDA препоръчва дългодействащите бета₂-агонисти да бъдат използвани само при пациенти, при които астмата не може да бъде контролирана с инхалационни кортикостероиди.

До получаване на допълнителни данни от големи, рандомизирани, контролирани проучвания, изследващи сигурността на дълготрайните бета₂-агонисти в комбинация с инхалационни кортикостероиди, FDA смята, че дългосрочната употреба на дългодействащи бета₂-агонисти трябва да бъде ограничена само до пациентите, които се нуждаят от тези медикаменти²⁴.

Проведените до момента проучвания показаха, че дългодействащите бета₂-агонисти не могат да бъдат заменени от други медикаменти при пациентите с умерена до тежка астма. Лечението на астмата е високоефективно при правилен избор на медикаменти и терапевтичен план²⁵. В развитите и развиващите се страни, които разполагат с медикаменти за лечение на астмата, се наблюдава значимо понижение на хоспитализациите и смъртността поради астма²⁶. Наличието на дългодействащи бета₂-агонисти усилва тези тенденции. Изглежда, че повечето от смъртните случаи, асоциирани с астма, настъпват при нелекувани пациенти; терапията на астмата с дългодействащи бета₂-агонисти обаче трябва да бъде комбинирана с инхалационни кортикостероиди.

Може ли да бъде поставен край на дискусията за бета₂-агонистите? Не. При някои високорискови групи пациенти (деца, етнически групи) терапията с бета₂-агонисти може да има повече странични ефекти. Необходими са още проучвания – рандомизирани контролирани, проучвания в реални условия, обсервационни, при внимателно стратифицирани пациенти. Има нужда и от проучвания на нови медикаменти. Допълнителни проучвания са необходими и за изясняване на въпроса дали добавката на дългодействащи бета₂-агонисти към инхалационните кортикостероиди повишава риска за тежки инциденти при астма. FDA провежда собствено рандомизирано контролирано проучване, което започна през 2011 г. и чиито резултати се очакват през 2017 г.²⁷

Литература

1. *Eur Respir J.* 2013; 43:6-9; doi:10.1183/09031936.00193813.