

УДК 616.248+616.24-007.272-036.12.036:613.84-02

Ю.І. Феценко, Л.О. Яшина, К.В. Назаренко, М.О. Полянська
ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Клінічна ефективність додавання тіотропію броміду до стандартної базисної терапії у хворих на поєднану патологію бронхіальної астми та ХОЗЛ

Ключові слова: супутня патологія бронхіальної астми та ХОЗЛ, тіотропію бромід, симптоми, якість життя.

Нестандартний перебіг бронхообструктивних захворювань може викликати труднощі в досягненні контролю захворювань із застосуванням звичайних загальноприйнятних схем лікування. Фенотип захворювання, наявність супутньої патології визначають особливості перебігу, відповідь на традиційні схеми лікування хвороби в кожного окремого пацієнта.

Якщо при необтяженому перебігу контролю захворювання (бронхіальної астми (БА) або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)) можна досягти при застосуванні стандартних схем лікування, то при певних індивідуальних особливостях можуть виникнути об'єктивні труднощі, обумовлені патофізіологічними механізмами, які лежать в основі захворювання, наявністю відомої або ще не визначеної супутньої патології, поєднанням декількох захворювань. В таких випадках потрібний персоналізований підхід з визначенням переважного типу запалення, пошуком та адекватним лікуванням коморбідних станів.

Останніми роками постає питання діагностики та лікування поєднання БА та ХОЗЛ – астма–ХОЗЛ перехресту (АХП). Клінічні особливості поєднаної патології БА та ХОЗЛ визначаються у багатьох дослідженнях і нормативних документах, однак розпізнавання, діагностика та лікування таких хворих у клінічній практиці не завжди є простими. Цей діагноз зазвичай встановлюється хворим з персистуючим обмеженням потоку дихання та з клінічними рисами, притаманними як БА, так і ХОЗЛ [1–3].

Основою лікування хворих на БА є інгаляційні кортикостероїди (ІКС) в залежності від тяжкості

перебігу – або в монотерапії (сходінка 2 ескалатора лікування астми), або в комбінації з тривалої дії бронхолітиками (сходінки 3–5).

В рекомендаціях GINA останніх років при недостатній ефективності такої терапії, при тривалих загостреннях рекомендується додавання до середніх/високих доз комбінації ІКС/ β_2 -агоністи тривалої дії (БАТД) холінолітика тривалої дії тіотропіуму, на сходінці 4 – як додаткова опція, на сходінці 5 – як опція, що має перевагу. Такі рекомендації засновані на високому ступені доказовості за результатами багатьох мультицентрових міжнародних досліджень [4].

Упродовж більш ніж 10 років широкого ефективного застосування при проведенні досліджень *in vitro* та *in vivo* було припущено, що тіотропій може чинити пряму прогизапальну дію, можливо, через пригнічення прозапальної активності клітин, а також опосередковано шляхом супресії скорочення гладеньких м'язів бронхів, що зменшує активність запалення [5–7].

Є публікації, де його ефективність була доведена при легкій і середньої тяжкості БА. У дослідженні P. Raggiaro та співавт. доведено, що застосування тіотропію-респіамату на додаток до низьких/середніх доз ІКС впродовж 12 тиж у дорослих пацієнтів із симптоматичною БА (об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) $\geq 60 - \leq 90$ % від належних) призвело до покращення функції зовнішнього дихання (ФЗД) [8]. Е. Namelmann та співавт. довели, що додавання тіотропію у підлітків із симптомною БА середнього ступеня тяжкості значно покращувало функцію легень

з достовірним збільшенням прохідності на рівні великих і дрібних бронхів, покращувався контроль захворювання та якість життя [9]. Представлені дані надають нові докази на користь застосування тіотропію як ефективного і безпечного препарату на додаток до ІКС при неадекватно контрольованій БА і ставлять питання щодо можливості його застосування на нижчих щаблях ескалатора лікування БА.

В основі терапії ХОЗЛ лежать бронхолітики тривалої дії (починаючи з групи В) в монотерапії, або зі збільшенням вираженості симптомів і загострень – комбінації бронхолітиків з різних груп, або поєднання БАТД з ІКС, або застосування потрійної комбінації – ІКС/БАТД/холінолітики тривалої дії [10]. При наявності АХП слід очікувати додаткового клінічного ефекту та покращення функціональних показників при застосуванні тіотропію в комплексній терапії обох захворювань.

Тому метою дослідження було оцінити вплив додавання тіотропію броміду до попередньої терапії хворих на АХП на клінічні показники та якість життя хворих.

Матеріали та методи дослідження

Критерії включення у дослідження: хворі на АХП старше 30 років, у яких на тлі постійної базисної терапії наявні виражені симптоми та порушення ФЗД; ОФВ₁/форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) < 70 % після бронходилататора. Діагноз АХП встановлювався за критеріями, наведеними в GINA [4]. У всіх хворих були персистуючі, але варіабельні симптоми, характерні для БА, та симптоми, характерні для ХОЗЛ; стан хворих був стабільний, відсутні загострення за 2 міс до початку дослідження. При дослідженні ФЗД у пробі з бронхолітиком у всіх хворих спостерігався приріст ОФВ₁ на 200 мл та 12 % і більше після застосування 400 мкг салбутамолу. Пацієнти з іншими захворюваннями легень, окрім АХП, в дослідження не включалися.

Критерії виключення: клінічно-значима патологія з боку серцево-судинної системи (інфаркт міокарда упродовж 1 року до включення, госпіталізація з приводу серцевої недостатності впродовж року до включення, пароксизмальна тахікардія в анамнезі); активний туберкульоз легень; тиреотоксикоз; регулярне проведення оксигенотерапії.

Дослідження було погоджено з локальною етичною комісією.

Для оцінки контролю бронхообструктивних захворювань застосовували спеціалізовані опитувальники:

Астма-контроль тест (АСТ) дає змогу оцінити, як пацієнтові вдається контролювати своє захворювання протягом останніх 4 тиж. Містить 5 запитань щодо наявності та вираженості симптомів: обмеження щоденної активності через БА, нічні пробудження через БА, свистяче дихання, потреба в β_2 -агоністах короткої дії (БАКД) для зменшення симптомів, суб'єктивна оцінка контролю. Оцінюється в балах за 5-бальною шкалою, де 1 – найгірший стан, 5 – дуже хороший стан. Вираховується загальний бал. 25 балів – астма повністю контрольована,

20–24 – хороший контроль, менше 20 – не вдавалось контролювати астму. Мінімальна клінічно значима різниця – 3 бали [11, 12].

Опитувальник контролю над астмою (АСQ) містить 7 запитань про вплив БА на стан пацієнта за останній тиждень: нічні пробудження через астму, симптоми наявні, обмеження професійної та повсякденної діяльності, задишка, хрипи в грудях, потреба в БАКД, ОФВ₁. Оцінюється в балах за 7-бальною шкалою. Результати варіюють у діапазоні від 0 до 6 балів (чим вище, тим гірше). Результат 0–0,75 бала класифікується як добре контрольована БА; 0,75–1,50 бала – як «сіра зона» і > 1,5 бала – як погано контрольована БА. Мінімальна клінічно значима різниця – 0,5 бала [13–15].

Тест оцінки ХОЗЛ (ТОХ) призначений для простої та надійної оцінки стану здоров'я пацієнта з ХОЗЛ. Складається з 10 запитань стосовно симптомів (кашлю, виділення мокротки, задишки, обмеження повсякденної діяльності, впевненості на вулиці, сну, енергії). Відповідь на кожне запитання знаходиться в межах від 0 до 5, де 0 – відсутність прояву, 5 – максимальна його вираженість. Вираховується загальний бал. 0–10 балів – незначний вплив ХОЗЛ на життя пацієнта; 11–20 балів – помірний вплив; 21–30 балів – сильний вплив; 31–40 балів – дуже сильний вплив [16].

Для оцінки якості життя, пов'язаної із захворюванням, застосовують опитувальники:

EQ-5D дає змогу описати проблеми, пов'язані з пересуванням у просторі, доглядом за собою, оцінку можливостей пацієнта в хатній роботі, участі в справах сім'ї, проведенні дозвілля, наявності болю, дискомфорту, а також окремих психосоціальних проблем на індивідуальному рівні. Кожний розділ оцінювався в залежності від ступеня вираженості проблеми: 0 – немає порушень, 1 – є помірні порушення, 2 – виражені порушення. Вираженість порушень оцінювалась за 5 шкалами, і результат цієї оцінки представляв якісний опис індивідуального профілю якості життя. Загальна оцінка стану проводилась за візуальною аналоговою шкалою, де 0 – найгірший стан, 100 – найкращий стан [17, 18].

AQLQ розроблений спеціально для хворих на БА, містить 32 запитання, які згруповані в 4 розділи: симптоми астми, активність, емоції, вплив оточуючого середовища. Може застосовуватись як для оцінки якості життя при загостренні, так і для контролю ефективності лікування. Відповіді оцінюють в балах за шкалою Лікерта від 1 (максимальний негативний вплив фактора на якість життя) до 7 (відсутність негативного впливу). Найменша клінічно-значима різниця – 0,5 бала [19–22].

Опитувальник якості життя госпіталю Святого Георгія (SGRQ) містить 76 запитань. Перша його частина «Симптоми» має 8 запитань, відповіді на які дають змогу оцінити вираженість кашлю, задишки, свистячого дихання, частоти та тривалості загострень протягом останнього року. Друга частина «Обмеження активності» дає змогу оцінити ступінь обмеження фізичної активності, обумовленої симптомами захворювання. Частина «Вплив» відображає психосоціальні наслідки

астми. Домен «загальна якість життя» відображує загальний негативний вплив захворювання на здоров'я. Чим вище бал, там більш негативний вплив чинить захворювання на якість життя пацієнта. Мінімальна клінічна різниця в динаміці становить 4 бали [23].

Контроль захворювань та якість життя оцінювали перед початком досліджування та через 2 міс лікування. Всі хворі підписали інформовану згоду. Дослідження було погоджене з локальною етичною комісією.

В дослідження було включено 58 хворих на АХП, всі вони закінчили дослідження. Основну групу становили 43 хворих з АХП, які додатково до базисної контролюючої терапії (ІКС або ІКС/БАТД в стабільній дозі) приймали тіотропій (РеспімаТ 5 мкг 1 раз на добу або ХендіХайлер 18 мкг, 1 інгаляція зранку протягом 2 міс). Контрольна група – 15 хворих з АХП, які продовжували отримувати базисну контролюючу терапію (комбінацію ІКС/БАТД) в звичайному режимі. БАКД пацієнти обох груп застосовували за потреби. Характеристика хворих наведена в таблиці 1. Хворі основної та контрольної груп були подібні за віком, статтю, тяжкістю проявів, перебігом захворювання.

Статистичні методи обробки даних

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять до пакету Microsoft Office Professional 2003. Для оцінки достовірності відмінностей середніх значень показників у вибірках використовувався t-критерій Стьюдента. Кореляційний аналіз проводився за методом параметричної кореляції Пірсона.

Результати та їх обговорення

Щодо вихідного рівня контролю симптомів, обидві групи були порівнянними. Задишка чинила помірний негативний ефект на досліджуваних хворих в обох групах у всіх трьох категоріях (функціональні порушення, рівень тяжкості при виконанні діяльності, вихідний рівень зусиль). Достовірної різниці між групами визначено не було (табл. 2). За вихідною оцінкою пацієнти мали помірні порушення функціональних можливостей (мали змінити роботу, та/або відмовитись від одного з видів діяльності через задишку), пацієнти були обмежені у виконанні звичайної щоденної діяльності: задишка виникала при незначному фізичному навантаженні – підйомі на декілька поверхів, у низці випадків – на 1-й поверх і навіть при вмиванні; задишка виникала при помірних зусиллях, пацієнти потребували паузи для відпочинку при виконанні роботи.

Після закінчення курсу лікування пацієнти основної групи демонстрували незначне покращення по всіх шкалах, на відміну від контрольної, де функціональні зміни залишились на вихідному рівні (зміна становила $(0,067 \pm 0,1)$, за іншими шкалами – стан дещо погіршився (хоча й дуже незначно, але показники стали з від'ємним значенням; табл. 3). Різниця між групами була достовірною за всіма шкалами.

За рівнем контролю захворювання в обох групах контроль симптомів був частковим, як за АСТ, так

і за АСQ. В основній групі після закінчення курсу лікування визначалась достовірною та клінічно значима різниця з вихідними даними. Вираженість симптомів БА (за опитувальником АСQ) в основній групі зменшилась, в контрольній групі суттєвих змін не відбулось (рис. 1, табл. 4), дещо покращився контроль

Характеристика хворих

Таблиця 1

Показники	Основна група (n = 43), M ± m	Контрольна група (n = 15), M ± m
Стать, n	26 чоловіків, 17 жінок	11 чоловіків, 4 жінки
Вік, роки	57,7 ± 1,57	59,1 ± 3,07
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,2 ± 0,82	30,83 ± 1,35
Еозинофіли крові, %	4,87 ± 0,75	3,67 ± 1,1
Нейтрофіли крові, %	58,14 ± 1,63	58,4 ± 3,24
Супутня патологія		
Серцево-судинна, n	22	11
Ендокринна, n	2	2
Гастроентерологічна, n	3	1
ОФВ ₁ до лікування, л	1,87 ± 0,11	2,12 ± 0,23
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ до лікування, %	53,76 ± 1,48	58,51 ± 1,95
ОФВ ₁ до лікування, %	60,39 ± 2,71	68,83 ± 4,03
Ступінь тяжкості БА		
2-й ступінь, n	18	13
3-й ступінь, n	25	2
Групи хворих на ХОЗЛ		
A, n	3	2
B, n	26	3
C, n	2	3
D, n	12	7
Ступінь GOLD		
1, n	10	5
2, n	19	9
3, n	12	1
4, n	2	0
Терапія до включення в дослідження		
БАКД за потреби, n	43	15
ІКС, n	18	0
ІКС/БАТД, n	25	15
Кількість загострень за попередній рік, n	1,47	1,67
Кількість госпіталізацій за попередній рік, n	0,79	0,53
Кількість курсів системних КС за попередній рік, n	1,07	0,93
Кількість курсів антибіотикотерапії за попередній рік, n	0,95	0,73 ± 0,21

Таблиця 2
Вихідний рівень задишки за шкалами BDI

BDI	Основна група (n = 34)	Контрольна група (n = 15)
Вихідний рівень функціональних порушень	2,35 ± 0,08	2,27 ± 0,16
Вихідний рівень тяжкості при виконанні діяльності	1,81 ± 0,06	2,0 ± 0,0
Вихідний рівень зусиль	2,05 ± 0,1	2,13 ± 0,2
Загальний бал	6,21 ± 0,21	6,4 ± 0,35

Таблиця 3
Динаміка задишки (шкали TDI) після 2-місячного курсу лікування

TDI	Основна група (n = 34)	Контрольна група (n = 15)
Показник зміни функціональних порушень	0,72 ± 0,08*	0,067 ± 0,1
Показник зміни тяжкості при виконанні діяльності	0,67 ± 0,08*	-0,067 ± 0,1
Показник зміни рівня зусиль	0,53 ± 0,08*	-0,067 ± 0,1
Загальний бал	1,88 ± 0,19*	-0,067 ± 0,28

Примітка: * p < 0,0001 – достовірна різниця показника між групами спостереження.

БА (за АСТ), хоча рівень контролю значно не змінився. Симптоми, характерні для ХОЗЛ (за ТОХ), також дещо більшою мірою, хоча і без достовірної різниці, зменшилися в основній групі.

Додавання тіотропію до контролюючої базисної терапії (рис. 2, табл. 5) сприяло достовірному покращенню якості життя: загальний бал достовірно (p < 0,05) та клінічно значимо (≥ 0,31) зменшився відносно вихідних

даних, тоді як в контрольній групі зміни були незначущі, зміна індексу EQ-5D становила 0,1 (на межі відсутності ефекту – мінімального ефекту).

Статистичної достовірної різниці між групами не виявлено. Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, була порушена у всіх досліджуваних хворих.

За візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), на початку курсу лікування пацієнти оцінювали свій стан здоров'я в середньому на 50 балів (основна група) та 65,4 бала (контрольна група). Після закінчення досліджуваного курсу показник ВАШ в основній групі достовірно збільшився на 6,23 бала, в контрольній – зменшився на 2,13 бала.

За опитувальником AQLQ (рис. 3; див. табл. 5), на початку дослідження пацієнти відмічали обмеження в своєму повсякденному житті, потерпали від симптомів та відчували стрес внаслідок проявів астми, тяжко переносили негативний вплив оточуючого середовища.

Курс лікування з доданням тіотропію покращував якість життя пацієнтів: зменшилися симптоми (статистично достовірно та з мінімальною клінічною різницею), збільшилась фізична активність (незначно, але статистично достовірно), покращився настрій, зменшилися занепокоєння з приводу захворювання, тривога через напади задухи, побоювання залишитись без необхідних ліків, зменшилось сприйняття впливу негативних факторів оточуючого середовища. В контрольній групі ці показники залишалися на вихідному рівні, лише дещо зменшилися симптоми, але без статистичної достовірності.

За даними опитувальника якості життя госпіталю Святого Георгія (рис. 4; див. табл. 5), перед початком дослідження хворі обох груп відмічали значний ушкоджувальний вплив захворювання на якість їх життя. Загальний рахунок в обох групах знаходився в середньому в межах 44–46 балів (що означає: захворювання погіршує якість життя загалом внаслідок виражених симптомів, обмеження щоденної активності, пригнічення психо-соціального стану). Додавання тіотропію

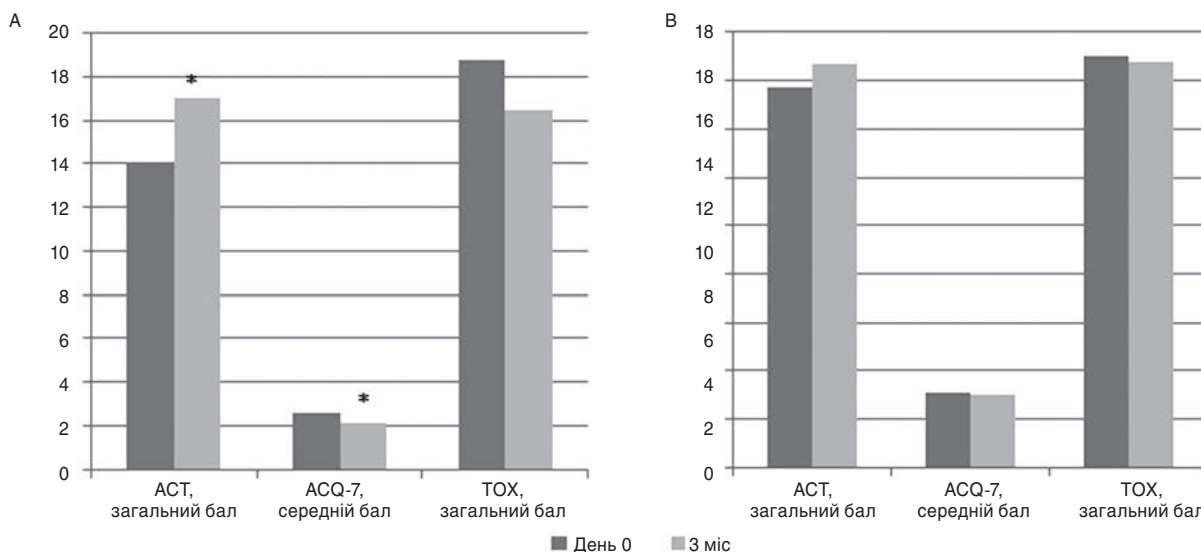


Рис. 1. Динаміка балів оцінки контролю АХП у хворих основної (А) та контрольної (Б) груп (* p < 0,05 відносно вихідних даних)

Динаміка контролю симптомів АХП					Таблиця 4
Показник	До лікування	Через 2 міс лікування	До лікування	Через 2 міс лікування	
	Основна група		Контрольна група		
АСТ (загальний бал)	14,09 ± 0,6	16,74 ± 0,66*	15,73 ± 1,03	16,67 ± 1,21*	
АСQ-7 (середній бал)	2,59 ± 0,13	2,13 ± 0,15*	3,08 ± 0,35	2,99 ± 0,24	
ТОХ (загальний бал)	18,74 ± 0,99	16,49 ± 1,15*	17,0 ± 2,14	16,8 ± 2,05	

Примітка: показники опитувальників наведені в балах; * p < 0,05 відносно вихідних даних.

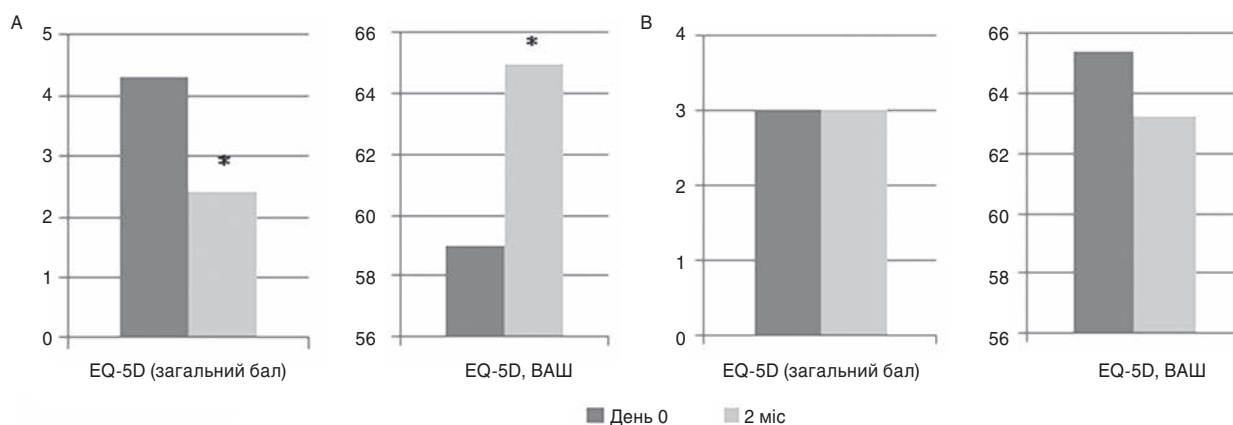


Рис. 2. Динаміка показників якості життя EQ-5D у хворих основної (А) та контрольної (В) груп (* p < 0,05 відносно вихідних даних)

Динаміка показників якості життя					Таблиця 5
Показник	До лікування	Через 2 міс лікування	До лікування	Через 2 міс лікування	
	Основна група		Контрольна група		
EQ-5D					
Загальний тестовий показник	3,0 ± 0,27	2,56 ± 0,32*	3,02 ± 0,55	3,03 ± 0,64	
ВАШ	59,05 ± 2,13	65,23 ± 2,34*	65,4 ± 3,03	63,27 ± 3,77	
AQLQ					
Домен симптоми	3,98 ± 0,14	4,68 ± 0,19*	4,1 ± 0,36	4,63 ± 0,31	
Домен обмеження активності	4,51 ± 0,15	4,96 ± 0,17*	4,89 ± 0,39	5,07 ± 0,3	
Домен емоційна сфера	4,3 ± 0,18	4,94 ± 0,22*	4,69 ± 0,4	4,65 ± 0,39	
Домен вплив навколишнього середовища	4,37 ± 0,15	4,69 ± 0,19	5,07 ± 0,71	4,72 ± 0,36	
SGRQ					
Шкала симптомів	64,48 ± 2,76	55,15 ± 3,31**	66,67 ± 4,35	62,72 ± 5,4	
Шкала обмеження активності	49,52 ± 3,15	39,1 ± 3,2**	56,85 ± 5,97	57,74 ± 6,4	
Шкала впливу	35,82 ± 3,04	26,64 ± 2,88**	37,37 ± 6,39	37,6 ± 4,6	
Загальна якість життя	44,73 ± 2,67	35,15 ± 2,77**	46,93 ± 5,66	46,87 ± 4,64	

Примітка: показники опитувальників наведені в балах; * p < 0,05 відносно вихідних даних; ** клінічно значима різниця.

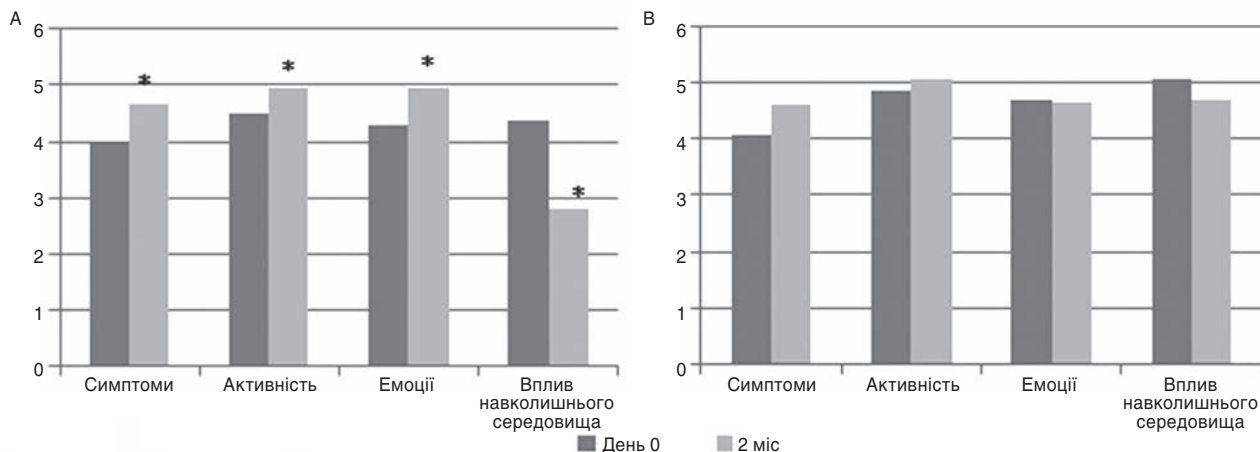


Рис. 3. Динаміка показників якості життя (AQLQ) у хворих основної (А) та контрольної (В) груп (* $p < 0,05$ відносно вихідних даних)

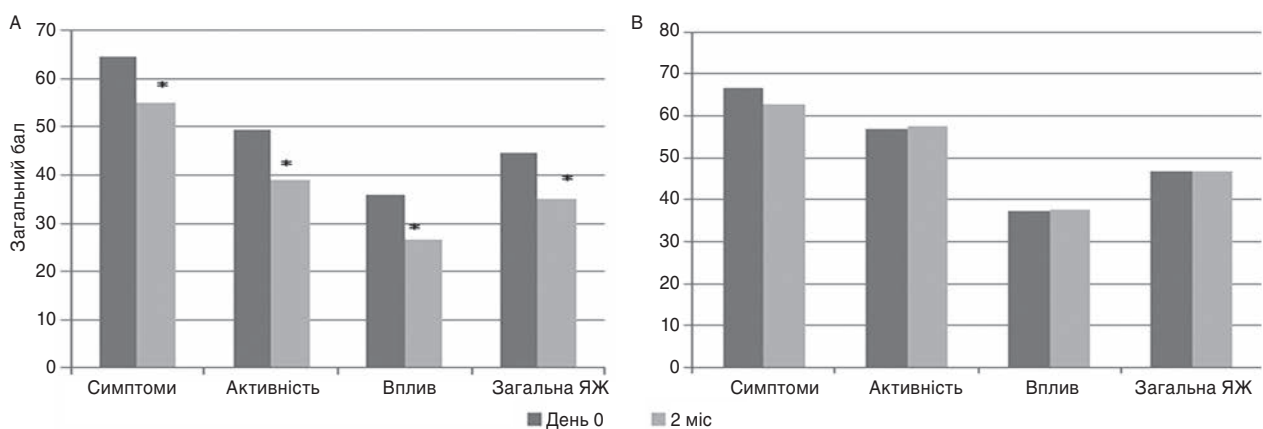


Рис. 4. Динаміка показників якості життя SGRQ у хворих основної (А) та контрольної (В) груп (* $p < 0,05$ відносно вихідних даних)

сприяло покращенню – статистично-достовірному та з майже подвійним перевищенням мінімальної клінічно-значимої різниці (4 бали) по всіх доменах опитувальника, тоді як в контрольній групі ні статистичних, ні клінічних зрушень не відбулося.

Висновки

Додавання тіотропію до базисної контролюючої терапії хворих з АХП сприяло покращенню контролю симптомів захворювань:

- після закінчення курсу лікування пацієнти основної групи відмічали покращення по всіх шкалах транзиторної шкали задишки, на відміну від контрольної, де функціональні зміни залишились на вихідному рівні (зміна становила $(0,067 \pm 0,1)$, за іншими шкалами в контрольній групі – стан дещо погіршився (хоча й дуже незначно, але показники стали з від'ємним значенням);

- в основній групі зменшилась вираженість симптомів БА (за опитувальником ACQ), в контрольній групі суттєвих змін не відбулось. Покращився контроль БА (за АСТ), хоча рівень контролю значно не змінився. Симптоми, характерні для ХОЗЛ (за ТОХ), також дещо більшою мірою, хоча і без достовірної різниці, зменшились в основній групі;

- додавання тіотропію сприяло достовірному покращенню якості життя за опитувальником EQ-5D: загальний бал достовірно ($p < 0,05$) та клінічно значимо ($\geq 0,31$) зменшився відносно вихідних даних, тоді як в контрольній групі зміни були недостовірні, зміна індексу EQ-5D становила 0,1 (на межі відсутності ефекту – мінімальний ефект). Показник ВАШ в основній групі достовірно збільшився на 6,23 бала, в контрольній – зменшився на 2,13 бала.

Курс лікування з доданням тіотропію покращив якість життя пацієнтів: зменшились симптоми (статистично достовірно та з мінімальною клінічною різницею), збільшилась фізична активність (незначно, але статистично достовірно), покращився настрій, зменшились занепокоєння з приводу захворювання, тривога через напади задухи, побоювання залишитись без необхідних ліків, зменшилось сприйняття впливу негативних факторів оточуючого середовища. В контрольній групі ці показники залишались на вихідному рівні, лише дещо зменшились симптоми, але без статистичної достовірності.

Додавання тіотропію сприяло покращенню – статистично-достовірному та з майже подвійним перевищенням мінімальної клінічно-значимої різниці (4 бали) по всіх доменах опитувальника, тоді як в контрольній групі ані статистичних, ані клінічних зрушень не відбулося.

Список літератури

1. Бронхиальная астма и хроническое обструктивное заболевание легких в свете новых рекомендаций / Ю.И. Фешенко, Т.А. Перцева, Л.А. Яшина та ін. // Здоров'я України. – 2014. – № 4. – С. 3–5.
2. Kondo M. Therapeutic approaches of asthma and COPD overlap. / M. Kondo, J. Tamaoki // *Allergol Int.* – 2017. – № 17. – С. 1323–8930.
3. Leung J. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. / J. Leung, D. Sin. // *BMJ.* – 2017. – № 25. – С. 358.
4. Global initiative for asthma, 2017.
5. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory effects during resistive breathing, an experimental model of severe airway obstruction. / D. Toumpanakis, K. Loverdos, V. Tzouda та ін. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – № 12. – С. 2207–2220.
6. Matera M. Muscarinic Receptor Antagonists. / M. Matera, M. Cazzola // *Handb Exp Pharmacol.* – 2017. – № 237. – С. 41–62.
7. Effect of tiotropium on mucus hypersecretion and airway clearance in patients with COPD / E. Tagaya, O. Yagi, A. Sato та ін. // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2016. – № 39. – С. 81–84.
8. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. / P. Paggiaro, D. Halpin, R. Buhl та ін. // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2016. – № 4. – С. 104–113.
9. Hamelmann E. Tiotropium for the treatment of asthma in adolescents. / E. Hamelmann, C. Vogelberg, S. Szeffler // *Expert Opin Pharmacother.* – 2017. – № 18. – С. 305–312.
10. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.
11. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. / M. Schatz, C. Sorkness, J. Li та ін. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – № 117. – С. 549–556.
12. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R. Nathan, C. Sorkness, M. Kosinski та ін. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – № 113. – С. 59–65.
13. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control / E. Juniper, P. O'Byrne, G. Guyatt та ін. // *Eur Respir J.* – 1999. – № 14. – С. 902–907.
14. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire / E. Juniper, A. Svensson, A. Mörk, E. St hl // *Respir Med.* – 2005. – № 99. – С. 553–558.
15. Svensson K. ACQ – is five out of seven items acceptable in large clinical studies? / K. Svensson, A. Mörk, E. Juniper // *Qual Life Res.* – 2003. – № 12. – С. 771–772.
16. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P. Jones, G. Harding, P. Berry та ін. // *Eur Respir J.* – 2009. – № 34. – С. 648–654.
17. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life / EuroQol Group // *Health Policy.* – 1990. – № 16. – С. 199–208.
18. Brooks R. EuroQol: the current state of play / Brooks // *Health Policy.* – 1996. – № 37. – С. 53–72.
19. Measuring quality of life in asthma / E. Juniper, G. Guyatt, P. Ferrie, L. Griffith // *Am Rev Respir Dis.* – 1993. – № 147. – С. 832–838.
20. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol / E. Juniper, P. Johnston, C. Borkhoff та ін. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1995. – № 151. – С. 66–70.
21. Rowe B. Performance of an asthma quality of life questionnaire in an outpatient setting / B. Rowe, A. Oxman // *Am Rev Respir Dis.* – 1993. – № 148. – С. 675–681.
22. Discriminative aspects of two generic and two asthma-specific instruments: relation with symptoms, bronchodilator use and lung function in patients with mild asthma. / T. van der Molen, D. Postma, A. Schreurs та ін. // *Qual Life Res.* – 2007. – № 6. – С. 353–361.
23. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry / M. Weatherall, S. Marsh, P. Shirtcliffe та ін. // *Eur Respir J.* – 2009. – № 33. – С. 1025–1030.

References

1. Feshchenko Yu I, Pertseva TA, Yashina LA, et al. Bronkhial'naya astma i khronicheskoe obstruktivnoye zabolovanie legkikh v svete novykh rekomendatsiy (Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the light of new recommendations). *Zdorov'ya Ukraini.* 2014;4:3–5.
2. Kondo M, Tamaoki J. Therapeutic approaches of asthma and COPD overlap. *Allergol Int.* 2017;17:1323–8930.
3. Leung J, Sin D. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *J. Leung. BMJ.* 2017;25:358.
4. Global initiative for asthma, 2017.
5. Toumpanakis D, Loverdos K, Tzouda V, et al. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory effects during resistive breathing, an experimental model of severe airway obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2207–2220.
6. Matera M, Cazzola M. Muscarinic Receptor Antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;237:41–62.
7. Tagaya E, Yagi O, Sato A, et al. Effect of tiotropium on mucus hypersecretion and airway clearance in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016;39:81–84.
8. Paggiaro P, Halpin D, Buhl R, et al. The Effect of Tiotropium in Symptomatic Asthma Despite Low- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:104–113.
9. Hamelmann E, Vogelberg C, Szeffler S, Hamelmann E. Tiotropium for the treatment of asthma in adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:305–312.
10. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.
11. Schatz M, Sorkness C, Li J, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:549–556.
12. Nathan R, Sorkness C, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59–65.
13. Juniper E, O'Byrne P, Guyatt G, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14:902–907.
14. Juniper E, Svensson A, Mörk A, St hl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005;99:553–558.
15. Svensson K, Mörk A, Juniper E. ACQ – is five out of seven items acceptable in large clinical studies? *Qual Life Res.* 2003;12:771–772.
16. Jones P, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34:648–654.
17. EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16:199–208.
18. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37:53–72.
19. Juniper E, Guyatt G, Ferrie P, Griffith L. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:832–838.
20. Juniper E, Johnston P, Borkhoff C, et al. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:66–70.
21. Rowe B, Oxman A. Performance of an asthma quality of life questionnaire in an outpatient setting. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:675–681.
22. van der Molen T, Postma D, Schreurs A, et al. Discriminative aspects of two generic and two asthma-specific instruments: relation with symptoms, bronchodilator use and lung function in patients with mild asthma. *Qual Life Res.* 2007;6:353–361.
23. Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, et al. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry. *Eur Respir J.* 2009;33:1025–1030.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОБАВЛЕНИЯ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА К СТАНДАРТНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХОЗЛ

Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, К.В. Назаренко, М.А. Полянская

Резюме

Целью исследования было оценить влияние добавления тiotропия бромид к предшествующей терапии больных с сочетанной бронхообструктивной патологией на клинические показатели и качество жизни больных.

Добавление тiotропия к базисной контролирующей терапии больных с астма-ХОЗЛ перекрестом способствовало улучшению контроля симптомов заболеваний: по окончании курса лечения пациенты основной группы отмечали улучшение по всем доменам транзиторной шкалы одышки, в отличие от контрольной группы, где функциональные изменения остались на исходном уровне (изменение составило $(0,067 \pm 0,1)$), по другим шкалам в контрольной группе – состояние несколько ухудшилось.

В основной группе уменьшилась выраженность симптомов астмы, в контрольной группе существенных изменений не произошло. Улучшился контроль астмы, симптомы, характерные для ХОЗЛ, в несколько большей степени, хотя и без достоверной разницы, уменьшились также в основной группе.

Добавление тiotропия способствовало достоверному улучшению качества жизни по опроснику EQ-5D – общий балл достоверно и клинически значимо уменьшился относительно исходных данных; тогда как в контрольной группе изменения были недостоверны, изменение индекса EQ-5D составило 0,1. По визуальной аналоговой шкале показатель в основной группе достоверно увеличился на 6,23 балла, в контрольной – уменьшился на 2,13 балла.

Курс лечения с добавлением тiotропия улучшил качество жизни пациентов: уменьшились симптомы – статистически достоверно, и с минимальной клинической разницей – увеличилась физическая активность, улучшилось настроение, уменьшилось беспокойство по поводу заболевания, тревога из-за приступов удушья, опасение остаться без необходимых лекарств, уменьшилась степень влияния негативных факторов окружающей среды. В контрольной группе эти показатели оставались на исходном уровне, только несколько уменьшились симптомы, но без статистической достоверности.

Ключевые слова: сочетанная патология бронхиальной астмы и ХОЗЛ, тiotропия бромид, симптомы, качество жизни.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2017, № 4

Ю.И. Фещенко, академик НАМН Украины, профессор, директор

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

ул. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03038; тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18; e-mail: admin@ifp.kiev.ua

CLINICAL EFFICACY OF TIOTROPIUM BROMIDE IN BASIC THERAPY IN PATIENTS WITH ASTHMA-COPD OVERLAP.

Y.I. Feshchenko, L.O. Iashyna, K.V. Nazarenko, M.O. Polianska

Abstract

The aim of the study was to evaluate the effect of addition of tiotropium bromide to the basic therapy in patients with asthma-COPD overlap on clinical parameters and quality of life.

The addition of tiotropium to the baseline therapy in patients with asthma-COPD overlap contributed to improved control of symptoms: after the completion of treatment, patients in the main group noted improvement in the transient dyspnea on all scales, in contrast to the control, where the functional changes remained at the baseline level (the change was $(0,067 \pm 0,1)$), on other scales in the control group – the condition slightly deteriorated.

In the main group, the severity of asthma symptoms decreased, in the control group no significant changes occurred. Asthma control has improved, although the level of control has not significantly changed. Symptoms that are characteristic of COPD have also slightly decreased in the main group.

Addition of tiotropium contributed to a significant improvement of quality of life questionnaire EQ –5 D – total score was significantly decreased relative to baseline data; while in the control group the changes were unreliable, the change of the EQ –5D index was 0,1. In the visual analog scale, the indicator in the main group significantly increased by 6,23 points, in the control – decreased by 2,13 points.

The course of treatment with the addition of tiotropium improved the quality of life of the patients: the symptoms decreased – statistically significant, with the minimum clinical difference – increased physical activity, improved mood, reduced anxiety about the disease, anxiety due to attacks of breathlessness, fears left without the necessary medication. In the control group, these indicators remained at baseline, only a slight decrease in symptoms, but without statistical significance.

Key words: combined pathology of asthma and COPD, tiotropium bromide, symptoms, quality of life.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2017, 4

Y.I. Feshchenko, Academician of NAMS of Ukraine, Professor

Director of SO «National Institute of phthisiology and pulmonology named after F.H. Yanovskyi of NAMS of Ukraine»

10, M. Amosova str., Kyiv, Ukraine, 03038; tel.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18; e-mail: admin@ifp.kiev.ua