

Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, О. В. Мироненко
ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ СПІРИВИ® (ТІОТРОПІУ БРОМІДУ) У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Дніпропетровська державна медична академія

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — це захворювання, для якого є характерним невинне прогресування бронхіальної обструкції. Зворотність її є лише частковою, що й обумовлює соціальну значимість патології [5].

На жаль, на сьогоднішній день жоден терапевтичний засіб не може суттєво вплинути на природне прогресування ХОЗЛ та уповільнити темпи щорічного зменшення такого спірографічного показника вентиляційної функції легень хворих, як об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁). Однак, останнім часом формуються досить оптимістичні погляди фахівців на тлі результатів довгострокового застосування тіотропію броміду хворими на ХОЗЛ [10, 14, 15].

За даними багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень [8, 14] при застосуванні різних лікарських засобів визначаються розходження у показниках швидкості щорічного зниження ОФВ₁: 50 мл/рік у групі хворих, що приймали іпратропію бромід, та 20 мл/рік у групі із застосуванням тіотропію броміду. В іншому плацебо-контрольованому дослідженні зменшення ОФВ₁ за рік склало в середньому 58 мл у групі хворих, що приймали плацебо (n=328), та лише 12,4 мл у групі хворих, що лікувались тіотропіумом (n=518) [6].

Чому саме антихолінергічні бронходилататори займають одне з основних місць при лікуванні ХОЗЛ?

Основною функцією усіх бронходилататорів є розширення центральних та периферичних відділів дихальних шляхів, якого можна досягти або шляхом розслаблення гладеньких м'язів дихальних шляхів через блокування постсинаптичних M₁- та M₃-холінорецепторів, або підвищення адренергічного тону бронхіального дерева. У великій кількості хворих на ХОЗЛ провідним механізмом бронхоконстрикції є саме підвищення тону парасимпатичної системи. А оскільки відомо, що холінергічна інервация є домінуючим нейрогенним механізмом звуження бронхів, стає зрозумілим доцільність використання саме антихолінергічних лікарських засобів у цієї категорії хворих [8; 14].

Першим антихолінергічним бронходилататором, який широко застосовувався при лікуванні ХОЗЛ, був іпратропію бромід. Проте його дія була спрямована на блокаду усіх підтипів холінорецепторів. У той же час відомо, що якщо блокада M₁- та M₃-холінорецепторів призводить до бронходилатації, то блокування M₂-рецепторів може зменшити позитивні наслідки блокади M₃-холінорецепторів шляхом посилення вивільнення ацетилхоліну до синаптичної щілини [2]. Крім того, дія на M₂-холінорецептори в решті-решт може призвести до розвитку так званого "парадоксального бронхоспазму" у хворих. Таким чином, поява селективного антихолінергічного бронходилататора є надзвичайно актуальною.

Тіотропію бромід (ТБ) — лікарський засіб, який не має спорідненості до M₂-холінорецепторів. Це перший і поки що єдиний у світі селективний холіноблокатор про-

лонгової дії. Дисоціація його з M₁- та M₃-холінорецепторами відбувається значно довше, ніж з рецепторами підтипу M₂, що й обумовлює утримання бронходилатативного ефекту протягом 24–32 годин [6, 15].

При досягненні збільшення об'єму видиху хворих покращується звільнення легень. Це зменшує, у свою чергу, залишковий об'єм, функціональну остаточну ємність легень та легеневу динамічну гіперінфляцію. Все вищезазначене пояснює покращання симптоматики у хворих на ХОЗЛ.

Зазвичай задишка у хворих на ХОЗЛ призводить до обмеження щоденної активності. Узагальненою є теорія, що задишка виникає внаслідок дисоціації між моторними командами та порушенням механіки вентиляції, підвищеною потребою у вентиляції, дисфункцією дихальних м'язів або поєднання цих факторів [3]. До теперішнього часу здавалося маловірогідним, що режими дозування бронходилататорів, які використовуються у клініці, можуть суттєво вплинути на покращання функції дихальних м'язів [6].

Отже, метою нашого дослідження було: оцінити клінічну ефективність та ступінь безпечності застосування препарату тіотропію броміду (Спірива®, "Boehringer Ingelheim Pharma GmbH", Німеччина, "Pfizer International Inc.", США) при 8-тижневому курсі лікування, а також визначити його вплив на функцію зовнішнього дихання, стан дихальних м'язів та показник "якість життя" у хворих на ХОЗЛ.

Матеріали та методи

Обстежено 18 хворих на ХОЗЛ II та III стадій (встановлення діагнозу та стадії ХОЗЛ проводилось згідно з наказом МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року).

Першу (1) групу склали 12 хворих на ХОЗЛ II стадії, другу (2) групу — 6 хворих на ХОЗЛ III стадії. У дослідження не включались хворі з тяжкою супутньою патологією інших органів та систем (серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, органів зору).

У 1-й групі середній вік хворих склав (53,1±4,7) роки; чоловіків було 6, жінок — 6; середня тривалість захворювання — (13,3±4,2) років. За станом відношення до паління хворі розподілилися наступним чином: 8 хворих були "активними паліями" у минулому або на теперішній час (усього 6 осіб, всі чоловіки), стаж паління склав (37,3±3,8) років, індекс "пачка/рік" — (30,2±3,1); 4 хворих ніколи не палили. На шкідливий професійний (виробничий) фактор вказали 4 хворих. Середній показник ОФВ₁ у хворих 1-ої групи склав (66,2±5,3) % до належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ — (53,7±4,9).

У 2-у клінічну групу увійшли 4 чоловіки та 2 жінки, середній вік — (67,8±3,1) років; тривалість ХОЗЛ — (17,1±2,8) років. Паліїв було 5: 4 чоловіки та 1 жінка; стаж паління — (45,5±2,7) років, індекс "пачка/рік" — (33,2±2,5). Двоє хворих цієї групи вказували в анамнезі на виробничий фактор. Показники вентиляційної функції були наступними: ОФВ₁ — (32,2±2,1) % до належної величини, ОФВ₁/ФЖЄЛ — (29,7±3,2).

Усі хворі пройшли 8-тижневий курс лікування Спіривою® у дозі 18 мкг один раз на добу з використанням капсульного порошкового інгалятора HandyHaler.

Ефективність терапії оцінювали до та через 4 і 8 тижнів лікування за клінічною симптоматикою, показниками функції зовнішнього дихання, показниками функції дихальних м'язів, характеристикою показника "якість життя".

Клінічна симптоматика оцінювалась за 4-бальною шкалою кашлю та шкалою задишки MRC [1].

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з характеристикою показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), ОФВ₁, індекс Тіфно (ОФВ₁/ФЖЄЛ), пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид.)) проводилось методом комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі "потік-об'єм" за допомогою апарату Master Screen Body/Diff ("Jaeger", Німеччина). Усі показники обчислювались у відсотках до належних величин, які розраховувались за Knudson (1983). Спірометрія проводилась вранці натще.

Оцінка функції дихальних м'язів проводилась за методом оклюзійної спірометрії (пневмотонометрії) за допомогою додаткового пристрою до комп'ютерного спірографа Master Screen Body/Diff ("Jaeger", Німеччина). Стан функції респіраторних м'язів оцінювався за основними загальноприйнятими показниками — P_{lmax} (максимальний тиск у ротовій порожнині на вдихові) та P_Emax (максимальний тиск у ротовій порожнині на видиху) [2, 9, 12].

Вимірювання показника "якість життя" проводилось за "Респіраторною анкетною клінікою Святого Георгія" (Sent George Respiratory Questionnaire (SGRQ)), котра складається із 76 запитань, згрупованих у 3 шкали: "симптоми" (суб'єктивна оцінка стану, обумовленого ступенем вираженості ХОЗЛ), "активність" (суб'єктивна оцінка ступеня обмеженості фізичної активності внаслідок ХОЗЛ), "вплив" (суб'єктивна оцінка ступеня психологічних проблем, обумовлених ХОЗЛ). Вимірювалась також "сумарна оцінка" (суб'єктивна оцінка ступеня загального дистресу) [4, 11]. Анкета, методика та всі права на її використання в Україні були надані нам розробником професором P. W. Jones.

Безпечність застосування препарату оцінювали за виникненням у хворих побічних ефектів.

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакету функцій "MS Excel".

Результати

До початку лікування кашель у хворих 1-ої групи був більш вираженим, ніж у хворих 2-ої групи ($p < 0,05$). Через 4 тижні лікування вираженість його значно зменшилась в обох групах, проте динаміка була більш вираженою у 1-й групі хворих ($p < 0,05$). Через 8 тижнів лікування лише декілька хворих із обох груп мали незначний кашель.

Задишка до лікування була більш вираженою у хворих 2-ої групи ($p < 0,05$). В обох групах відзначено зменшення її вже після 4 тижнів лікування. Позитивний ефект зберігався і через 8 тижнів лікування, при цьому відзначалося пропорційне зменшення задишки у хворих обох клінічних груп.

Динаміка клінічних показників наведена у таблиці 1.

Щодо ФЗД, у пацієнтів 1-ої групи через 4 тижні лікування відзначена позитивна динаміка показників ФЖЄЛ, ОФВ₁ та ПОШвид., проте через 8 тижнів додаткове зростання було лише щодо ФЖЄЛ. Рівні ОФВ₁ та ПОШвид. залишалися стабільними. Індекс Тіфно дещо знизився через 4 тижні лікування і утримувався на досягнутому рівні

через 8 тижнів терапії; що було пов'язано з більш швидкими темпами зростання ФЖЄЛ, аніж ОФВ₁ (табл. 2, 3).

У хворих 2-ої групи в цілому показники ФЗД також мали позитивну динаміку (табл. 2, 3). Проте, у процесі лікування ФЖЄЛ динамічно зростала до 8 тижня лікування, а ОФВ₁ стабілізувався на рівні 4-го тижня. Оскільки ОФВ₁ у пацієнтів цієї групи на всіх етапах терапії був значно нижчим, ніж у хворих 1-ої групи ($p < 0,05$), індекс Тіфно також був значно нижчим ($p < 0,05$).

До початку курсу терапії препаратом Спіривою® хворі обох груп мали значне зниження сили дихальних м'язів, при цьому ураження інспіраторної групи було більш вираженим (табл. 4). Так, середній показник P_{lmax} у хворих 1-ої групи до лікування становив 49,7 %, P_Emax — 103,4 %; у хворих 2-ої групи — 54,4 та 89,5 % відповідно. Позитивна динаміка була відмічена вже через 4 тижні лікування і зберігалась на досягнутому рівні через 8 тижнів.

Таблиця 1

Динаміка кашлю та задишки у хворих на ХОЗЛ, які отримували терапію Спіривою®

Групи обстежених хворих	Симптоми (бали)					
	кашель			задишка		
	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	1,7	0,8	0,5	2,9	2,1	1,8
2	1,0	0,7	0,4	4,2	3,6	3,4

Таблиця 2

Динаміка показників ФЖЄЛ та ОФВ₁ у хворих на ХОЗЛ

Групи обстежених хворих	Показники ФЗД					
	ФЖЄЛ			ОФВ ₁		
	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	72,3	81,1	91,2	63,7	69,7	70,1
2	64,4	72,6	81,1	32,2	37,9	36,2

Таблиця 3

Динаміка показників ПОШвид. та індексу Тіфно у хворих на ХОЗЛ

Групи обстежених хворих	Показники ФЗД					
	ПОШвид.			Індекс Тіфно		
	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	48,4	56,5	58,2	53,7	48,2	47,0
2	33,8	38,2	38,3	29,7	31,6	30,4

Таблиця 4

Динаміка показників функції дихальних м'язів у хворих на ХОЗЛ

Групи обстежених хворих	Показники сили дихальних м'язів					
	P _l max			P _E max		
	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	49,7	60,3	64,3	103,4	117,8	121,5
2	54,4	60,1	62,6	89,5	90,3	91,7

Таблиця 5

Динаміка показника "якість життя" (за шкалами "симптоми" та "активність") у хворих на ХОЗЛ у процесі лікування

Групи обстежених хворих	Шкали (бали)					
	"симптоми"			"активність"		
	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	47,6	41,1	38,9	39,8	31,4	30,1
2	59,8	52,4	50,3	48,6	42,4	41,8

Щодо показника "якість життя" (табл. 5, 6), він був кращим у хворих 1-ої групи у порівнянні з хворими 2-ої групи ще до початку лікування ($p < 0,05$). При цьому більш значимо відрізнялись показники шкали "вплив". У процесі лікування через 4 тижні у хворих обох груп покращились як "симптоми", так і "активність"; через 8 тижнів ці показники залишались стабільними. Найменший вплив лікарського препарату відмічений на шкалу "вплив" у хворих 1-ої групи, у яких психологічні проблеми, пов'язані з ХОЗЛ, були досить низькими ще до лікування і залишались стабільними протягом усього періоду спостереження.

Під час проведення 8-тижневого курсу лікування хворих на ХОЗЛ із застосуванням тіотропіума броміду (Спірива®) у жодного хворого як 1-ої, так і 2-ої групи не було виявлено побічних ефектів.

Висновки

1. Препарат Спірива® продемонстрував клінічну ефективність при лікуванні хворих на ХОЗЛ II та III стадій при 8-тижневому курсі лікування.

2. Позитивна клініко-функціональна динаміка стану хворих відмічена уже через 4 тижні лікування Спіривою® і зберігалась на досягнутому рівні через 8 тижнів.

3. Спірива® добре переноситься хворими.

4. Препарат Спірива® може бути рекомендований як препарат вибору для лікування хворих на ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (в таблицах и схемах). — Москва: Атмосфера, 2003. — 24 с.
2. Зильбер А. П., Равдин М. С., Тарасов А. Н. Оценка инспираторной активности по индексу P100 в пульмонологии // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С. 24–27.
3. Зильбер Е. А. Дыхательная недостаточность. — Санкт-Петербург, 1989. — С. 37–42.
4. Оценка качества жизни больного в медицине / А. А.Новик и соавт. // Клин. медицина. — 2000. — № 2. — С. 10–13.
5. Феценко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмон. журн. — 2002. — № 1. — С. 5–10.
6. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. — Москва, 2001. — 168 с.
7. Чучалин А. Г. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких // Тер. архив. — 1988. — № 8. — с. 128–131.
8. Швайко Л. СПІРИВА (тіотропіум бромід) — новий антихолінергічний бронхолітик для тривалої базисної терапії хронічних обструктивних захворювань легень // Ліки України. — 2004. — № 2. — С. 33–34.
9. Шихмурзаева Э. К. Принцип одномоментной неинвазивной оценки центральной регуляции дыхания, усилия дыхательных

Таблиця 6

Динаміка показника "якість життя" (за шкалами "вплив" та "сума") у хворих на ХОЗЛ у процесі лікування

Групи обстежених хворих	Шкали (бали)					
	"вплив"			"сума"		
	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів	до лікування	через 4 тижні	через 8 тижнів
1	25,5	23,2	24,4	37,3	32,1	31,6
2	41,1	35,9	36,2	49,9	43,3	43,0

мышц и функционального состояния легких: реализация в повседневной клинической практике // Лекции 32-го ежегодного Петрозаводского семинара для повышения квалификации специалистов, работающих в различных разделах медицины критических состояний. — Петрозаводск, 1996. — С. 14–16.

10. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / Van Noord J. A. et al. // Thorax. — 2000. — № 55. — P. 289–294.
11. A self-complete measure for chronic airflow limitation — the St. George's Respiratory Questionnaire / Jones P. W. et al. // Am. Rev. Resp. Dis. — 1992. — V. 145. — P. 1321–1327.
12. Borzone G., Cienfuegos M. L., Levía A. Maximal inspiratory pressure in patients with COPD: peak versus sustained pressure // Eur. Resp. J. — 2003. — V. 22. — № 45. — P. 496–497.
13. Effect of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD / O'Donnell D.E. et al. // Eur. Respir. J. — 2004. — № 23. — P. 832–840.
14. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium / Vincken W. et al. // Eur. Respir. J. — 2002. — № 19. — P. 209–216.
15. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD / Casaburi R. et al. // Chest. — № 118. — P. 1294–1302.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ СПІРИВИ® (ТІОТРОПІУМ БРОМІДУ) У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна,
О. В. МIRONENKO

Резюме

В статті наведені результати терапії холінолітиком пролонгованої дії тіотропіуму бромідом (Спірива®) хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II і III стадії. Проводилася оцінка показників функції зовнішнього дихання, окклюзивної спірометрії та показники якості життя за анкету Св. Георгія. Продемонстровано безпечність і клінічну ефективність застосування Спіриви 1 раз на добу (18 мкг) при 8-тижневому курсі лікування.

EXPERIENCE OF SPIRIVA® (THIOTROPIUM BROMIDE) USE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS

T. O. Pertseva, L. I. Konopkina,
O. V. Myronenko

Summary

The results of cholinolytic drug tiotropium (Spiriva®) application in therapy of patients with COPD II and III stages are presents in the article. The results of pulmonary function testing, evaluation of respiratory muscle strength and St. George Respiratory Questionnaire were analyzed. These data demonstrate the safety and clinical efficacy of once-daily Spiriva® (18 µg) in 8-week trial.