

Л. И. Швайко
ДЛИТЕЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИЙ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ТИОТРОПИЙ
В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ:
НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

ГУ «НЦРМ АМН Украины», Институт клинической радиологии

Применение четвертичных аммониевых антихолинэргических бронхолитических средств в клинической практике, первыми представителями которых были препараты короткого действия (ипратропий и окситропий), насчитывает более 25 лет. Антихолинэргические препараты являются конкурентными антагонистами ацетилхолина, блокируют мускариновые рецепторы и, тем самым, устраняют эффекты парасимпатикотонии на постсинаптические рецепторы гладкой мускулатуры и слизеобразующие элементы бронхов. Ингаляционные холинолитики являются препаратами первой линии в симптоматическом лечении ХОЗЛ. Тиотропия бромид является в настоящее время единственным препаратом М-холинолитиком длительного действия, рекомендованным для базисной терапии больных ХОЗЛ.

Основные цели лечения больных ХОЗЛ четко сформулированы в Международной программе «Глобальная инициатива по диагностике, лечению и профилактике ХОЗЛ» (GOLD), созданной на основе медицины доказательств: предотвращение (уменьшение) прогрессирования заболевания, уменьшение выраженности симптомов; улучшение физического статуса и качества жизни; профилактика и лечение обострений и осложнений; снижение уровня летальности; минимизация нежелательных эффектов терапии [1, 2].

Самое широкомасштабное на сегодняшний день исследование, в котором оценивалась эффективность тиотропия по сравнению с плацебо, является исследование UPLIFT (Understanding of Potential Long Term Impacts on Function with Tiotropium) [3], которое включало 5993 больных ХОЗЛ II, III и IV стадии по классификации GOLD (среднее значение ОФВ₁ после бронхолитика 48 % от должных значений) и длилось 4 года. Средний возраст пациентов составил 65 + 8 лет, 75 % из них были мужчины, а 30 % — активные курильщики. Первичной конечной точкой была скорость снижения (за год) среднего ОФВ₁ до и после бронходилатации. Вторичной конечной точкой было изменение ФЖЕЛ, оценок КЖ по шкале РОСГ, обострений ХОЗЛ и смертности больных. Пациенты получали при помощи ингалятора ХандиХалер 18 мкг тиотропия 1 раз в день или плацебо в аналогичной лекарственной форме. Во время исследования был разрешен прием любых препаратов, влияющих на функцию легких, за исключением антихолинэргических лекарственных средств.

В группе больных, получавших тиотропий, при анализе средних значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ как до, так и после приема бронходилататора во всех временных точках контроля результатов (через 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 и 48

месяцев) были зарегистрированы значительные улучшения, по сравнению с аналогичными показателями в группе больных, в терапии которых тиотропий не применялся. Так, среднее улучшение ОФВ₁ в группе, получавших тиотропий, изменялось от 87 до 103 мл до бронходилатации, тогда как в группе плацебо — от 32 до 65 мл соответственно. И хотя конечной точки (влияния на ежегодную скорость снижения ОФВ₁) в исследовании достигнуто не было, показатель ОФВ₁ до бронхолитика в конце периода лечения был не хуже базисных значений. Эти положительные клинические результаты были достигнуты, несмотря на то, что свыше 70 % пациентов использовали дополнительно длительно действующие бета-агонисты (ДДБА) и ингаляционные кортикостероиды (ИКС), а 35 % больных применяли теofilлин. Результаты недавно опубликованного подгруппового анализа исследования UPLIFT [4], в которое были включены 2739 больных II (средней) стадии ХОЗЛ по классификации GOLD (среднее значение показателя ОФВ₁ — 59 % от должных значений) продемонстрировали устойчивое улучшение показателя ОФВ₁ до и после применения бронхолитика при лечении тиотропием по сравнению с плацебо (100–118 и 52–81 мл, соответственно, $p < 0,0001$ во всех временных точках). Полученные данные подтверждают необходимость раннего начала лечения — у больных уже на II стадии ХОЗЛ.

Еще в одном ретроспективном исследовании UPLIFT [5] проводился анализ эффективности тиотропия в зависимости от статуса курения (активные курильщики, курильщики в прошлом и периодические курильщики). Полученные результаты продемонстрировали, что применение тиотропия улучшало функцию легких независимо от статуса курения.

Целью другого выборочного ретроспективного исследования [6] UPLIFT было изучить долгосрочную эффективность тиотропия как первого базисного препарата при ХОЗЛ. В анализ были включены 810 (13,5 %) пациентов, страдавших ХОЗЛ, которые принимали тиотропий либо плацебо и не использовали до рандомизации базисные препараты для лечения своего заболевания, такие как длительно действующие бета-агонисты, ингаляционные кортикостероиды, теofilлины или антихолинэргические средства. Группы сравнения составили 403 пациента, принимавших тиотропий, (возраст 63 ± 8 лет, ОФВ₁ после бронхолитика 53 ± 12 %) и 407, получавших плацебо, (возраст 64 ± 8 лет, ОФВ₁ после бронхолитика 51 ± 12 % от должных). Через 48 месяцев лечения ОФВ₁ до приема утренней дозы в группе тиотропия был достоверно выше по сравнению с плацебо и составил 134 мл ($p < 0,001$). Данное исследование продемонстрировало эффективность тиотропия по влиянию на легоч-

ную функцию у «наивных» пациентов, ранее медикаментозно не лечившихся по поводу ХОЗЛ.

Изучение влияния тиотропия на скорость ежегодного снижения показателя ОФВ₁ было основной конечной точкой исследования UPLIFT. Достоверных отличий в скорости снижения до ОФВ₁ в группе принимавших тиотропий по сравнению с группой плацебо до применения бронхолитика (30±1 мл/год и 30±1 мл/год соответственно) и после применения бронхолитика (40±1 мл/год и 42±1 мл/год соответственно) выявлено не было [3]. В то же время, подгрупповой анализ результатов лечения 1556 больных, которые не принимали ДДБА и ИКС, выявил достоверное ($p = 0,048$), хотя и небольшое уменьшение скорости снижения ОФВ₁ в группе тиотропия (40±3 мл/год) по сравнению с плацебо. Подгрупповой анализ больных со II стадией ХОЗЛ [4] позволил выявить положительное влияние на скорость ежегодного снижения показателя ОФВ₁ после применения бронхолитика (40±2 мл/год и 49±2 соответственно, $p = 0,02$). Подобные данные были получены и в подгруппе больных, не использовавших до рандомизации базисных препаратов для лечения ХОЗЛ. Так, снижение ОФВ₁ после бронхолитика в группе принимавших тиотропий составило 42±4 мг/год а в группе плацебо — 53±4 мл/год соответственно ($p=0,026$) [6]. В подгрупповом анализе в зависимости от статуса курения [5] наибольшая скорость снижения ОФВ₁ наблюдалась в группе курильщиков, принимавших плацебо. Не было выявлено достоверного влияния тиотропия на скорость снижения показателя ОФВ₁ в группах пациентов, зависимо от статуса курения. В то же время, улучшение легочной функции в цифровом выражении было лучше в группе продолжавших курить по сравнению с группой курильщиков в прошлом как через 1 месяц от начала терапии, так и спустя 48 месяцев наблюдения.

Таким образом, применение тиотропия позволяет модифицировать течение ХОЗЛ, так как скорость снижения показателя ОФВ₁, особенно выражено подгруппе больных со средней степенью тяжести заболевания, что еще раз подтверждает необходимость раннего начала терапии.

Другим важным показателем эффективности лечения пациентов, страдающих ХОЗЛ, является оценка качества жизни (КЖ), связанного с состоянием здоровья, показатели которой оценивались по респираторному опроснику Госпиталя Св. Георгия (РОСГ).

В исследовании UPLIFT при оценке (КЖ) по РОСГ были выявлены достоверные преимущества применения тиотропия во всех временных точках контроля результатов для среднего абсолютного изменения общей оценки по РОСГ, которые составили от 2,3 до 3,3 единиц, соответственно ($p < 0,001$). У большей части пациентов, получавших тиотропий, в сравнении с группой плацебо, было отмечено улучшение общих оценок по РОСГ (на > 4 единиц) по сравнению с исходной оценкой через 1 год (48 % по сравнению 41 %), через 2 года (48 % по сравнению 39 %), через 3 года (46 % по сравнению 37 %) и 4 года (45 % по сравнению 36 %) [3]. Положительное влияние тиотропия на КЖ отмечалось и в подгруппе больных ХОЗЛ II стадии [4]. Хотя исходные

показатели КЖ в этой подгруппе были выше, чем в общей когорте больных, показатели РОСГ достоверно улучшались в течение всего периода наблюдения (2,9–3,9 единиц, $p < 0,001$). Во всех временных точках показатели КЖ, сравниваемые по значениям РОСГ, были лучше у больных, получавших тиотропий, чем в контрольной группе. Подобные результаты были получены в подгруппе больных, ранее не принимавших никакого лечения по поводу ХОЗЛ [6]. В подгруппе больных ХОЗЛ зависимо от статуса курения улучшение КЖ было выше у лиц, продолжавших курить, из группы тиотропия, по сравнению с группой плацебо [5].

Еще одним важным результатом применения тиотропия было влияние на частоту обострений и связанных с ними госпитализаций. По данным исследования UPLIFT, применение тиотропия способствовало статистически достоверному увеличению времени до развития 1 обострения ХОЗЛ: его средняя длительность составила 16,7 мес (95 % ДИ 14,9–17,9), в то время как в группе плацебо — 12,5 мес (95 % ДИ 11,5–13,8) и способствовало уменьшению риска обострений на 14 % по сравнению с плацебо (95 % ДИ 0,81–0,91, $p < 0,001$). Применение тиотропия способствовало и значительному увеличению времени до 1-й госпитализации, связанной с обострением ХОЗЛ на 14 % (95 % ДИ 0,78–0,95, $p < 0,002$).

Кроме того, частота обострений (количество обострений на пациента в год) была значительно ниже при применении тиотропия (0,73 + 0,02) по сравнению с плацебо (0,85 + 0,02), $p < 0,001$. Подгрупповой анализ пациентов со II стадией заболевания по GOLD отразил сходные результаты по влиянию на частоту обострений у пациентов со средней степенью тяжести ХОЗЛ по сравнению с более тяжелым течением с учетом также и того факта, что число обострений у первых было меньшим, чем у вторых, как в группе тиотропия, так и в группе плацебо [4]. Кроме того, интервалы времени до первого обострения, приведшего к госпитализации, были больше в группе получавших тиотропий, чем в контрольной (относительный риск — 0,82 и 0,74; 95 % доверительный интервал — 0,75–0,90 и 0,62–0,88 соответственно).

В 4 годичном исследовании UPLIFT впервые показано, что тиотропий оказывает влияние на смертность больных ХОЗЛ. Оценка смертности — заранее спланированной вторичной точки — проводилась с использованием 3 различных анализов: во время лечения, в конце обозначенного протоколом лечения и через 30 дней наблюдения. Отмечено снижение смертности на 16 % при назначении тиотропиума во время приема исследуемого препарата ($p=0,016$). Эффект (снижение риска смерти на 13 %; $p=0,034$) сохранялся до конца периода лечения, определенного протоколом и становился статистически незначимым в течение периода наблюдения длительностью 30 дней, когда пациенты прекращали прием исследуемого препарата (11 %; $p = 0,086$) [3].

В группе тиотропия также отмечено уменьшение числа серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы на 16 %, по сравнению с группой контроля, и сокращение количества серьезных нежелательных явлений со стороны дыхательной системы также на 16 %. У больных, принимавших тиотропий,

число острых инфарктов миокарда снизилось на 29 %, по сравнению с группой контроля, число эпизодов застойной сердечной недостаточности — на 41 %. С патофизиологических позиций данный феномен можно объяснить следующим образом: уменьшение гиперинфляции ведет к уменьшению постнагрузки на левый желудочек. Впервые показано, что на фоне лечения тиотропиумом уменьшается число эпизодов дыхательной недостаточности (на 31 %) [7].

Применение тиотропия не повышало риска смерти от всех причин, в том числе, сердечно-сосудистых, острого инфаркта миокарда и инсульта. Более того, было показано, что терапия тиотропиумом снижает летальность больных ХОЗЛ: при изучении всех включенных в исследование пациентов, то есть получивших хотя бы одну дозу препарата, вне зависимости от выбывания, во время всего периода (на 1440-й день) относительный риск летального исхода составил 0,87 (95 % ДИ — 0,72–0,99; $p < 0,05$).

Целый ряд клинических исследований посвящен изучению комбинированного лечения тиотропиумом и другими респираторными препаратами. Так, в одногодичном исследовании Aaron S.D. et al [8] 449 пациентов со средней и тяжелой степенью ХОЗЛ сравнивались группы больных, получавших только тиотропий, тиотропий и сальметерол (50 мкг), тиотропий и сальметерол + флутиказон (25/250 мкг). В группе пациентов, принимавших тиотропий совместно с устойчивой комбинацией ДДБА и ИКС показатель $ОФВ_1$ был достоверно лучше по сравнению с монотерапией тиотропиумом и комбинацией тиотропия и сальметерола. Показатель КЖ был достоверно выше как в группе «тройного» лечения, так и в группе «двойного» лечения через 52 недели. Комбинация трех препаратов приводила к достоверно меньшему количеству госпитализаций, вызванных обострением ХОЗЛ, по сравнению с монотерапией тиотропиумом. В 12-недельном исследовании по изучению эффективности и переносимости будесонида/формотерола, добавленного к лечению тиотропиумом у больных ХОЗЛ, было продемонстрировано, что добавление к лечению тиотропиумом устойчивой комбинации достоверно улучшает легочную функцию, общее состояние здоровья, уменьшает количество тяжелых обострений [9].

Суммируя данные недавних клинических исследований у пациентов от средней до крайне тяжелой степени ХОЗЛ, D. Tashkin [7] делает вывод о значительном клиническом преимуществе тиотропия сравнительно с плацебо по влиянию на легочную функцию, уменьшению числа обострений и связанных с ними госпитализаций, уменьшению риска побочных эффектов со стороны сердечно-

сосудистой системы. Кроме того, комбинированная терапия тиотропиумом и другими бронхолитическими препаратами и ИКС создает дополнительные эффекты у больных ХОЗЛ на продвинутых стадиях болезни.

Таким образом, результаты недавно опубликованных рандомизированных исследований и их подгрупповой анализ свидетельствуют о том, что длительная поддерживающая терапия тиотропиумом приводит к стойкому улучшению функциональных легочных показателей, стойкому улучшению качества жизни больных, уменьшению риска развития обострений заболевания, снижению летальности пациентов, уменьшению числа сердечно-сосудистых нежелательных реакций и нежелательных реакций со стороны нижних дыхательных путей (в том числе сокращение количества эпизодов дыхательной недостаточности) и, в результате, позволяет модифицировать клиническое течение ХОЗЛ. Применение тиотропия как в форме монотерапии, так и в сочетании с другими респираторными препаратами может обеспечить стойкие преимущества при лечении сроком до 4 лет и оказать влияние на естественное клиническое течение ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Workshop report, global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Update 2007.* Bethesda, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2007.
2. *Наказ № 128 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»* [Текст] // Київ, 2007. — 145 с.
3. *A four-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease* [Текст] / D.P. Tashkin, B. Celli, S. Senn et al // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P.1543–1554.
4. *Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial* [Text] / M. Decramer, B. Celli, S. Kesten // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374 (9696). — P. 1171–1178.
5. *Tiotropium as a First Maintenance Drug in COPD: Secondary Analysis of the UPLIFT trial* [Text] / T. Troosters, B. Celli, T. Lystig et al // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 25.
6. *Tashkin D P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety* // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2010. — Vol. 16(2). — P. 97–105.
7. *Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial* / D. P. Tashkin, B. Celli, S. Kesten, // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 35. — P. 287–294.
8. *Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: randomized trial* / Aaron S. D., Vandemheen K. L., Fergusson D, et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146. — P. 545–555.
9. *Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease* / Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 180. — P. 741–750.