

**Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова**  
**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ**  
**ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ**

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

Согласно Глобальной инициативе по борьбе с ХОЗЛ (GOLD), целью эффективного лечения этого заболевания является устранение симптомов, улучшение толерантности к физической нагрузке, профилактика и лечение обострений и осложнений. Достижение таких целей способно обеспечить пациентам более эффективный ежедневный контроль симптомов, улучшая тем самым их качество жизни и снижая риск обострений в будущем. Главные задачи терапии должны достигаться при минимуме побочных реакций на фоне применения лекарственных препаратов. При этом зачастую в случае прогрессирования заболевания требуется одновременное назначение нескольких лекарственных средств [6].

Тиотропий (холинолитик) и формотерол ( $\beta_2$ -агонист длительного действия, БАДД) — бронходилататоры, обладающие различными механизмами действия, поэтому можно ожидать дополнительных преимуществ применения комбинированной терапии тиотропий + ингаляционный кортикостероид (ИКС)/БАДД у пациентов с ХОЗЛ [11]. Завершившееся недавно исследование CLIMB было первым, в котором изучали эффективность комбинированной терапии — тиотропий + будесонид/формотерол у пациентов с ХОЗЛ [5].

Исследование CLIMB проводилось в 102 медицинских центрах из 9 стран мира. На момент включения пациентам отменяли ИКС, БАДД и ксантины, оставляя препарат неотложной помощи (тербуталин 0,5 мг/ингаляция). Непосредственно до рандомизации всем участникам назначали тиотропий (18 мкг) один раз в сутки в течение 2-х недель (вводный период). Далее пациентам назначалась одна из схем терапии:

- тиотропий (18 мкг 1 р/сут) + будесонид/формотерол (320/9 мкг по одной ингаляции 2 р/сут);
- тиотропий (18 мкг 1 р/сут) + плацебо (2 р/сут).

Критериями включения в исследование были: возраст  $\geq 40$  лет, клинически подтвержденный диагноз ХОЗЛ с симптомами заболевания, как минимум, в течение 2-х лет; по крайней мере, одно обострение ХОЗЛ, требующее назначения пероральных кортикостероидов и/или антибактериальных препаратов в течение 12 месяцев к моменту 2-го визита, курение в настоящее время или в анамнезе  $\geq 10$  пачко-лет,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$  до ингаляции бронхолитика.

В общей сложности, к участию в исследовании было привлечено 990 пациентов, 330 из которых были исключены из групп наблюдения.

Первичная конечная точка в исследовании CLIMB — изменение утреннего значения  $ОФВ_1$  до применения дозы назначенных препаратов от момента рандомизации до момента завершения клинического исследова-

ния по данным спирометрии, проведенной на каждом запланированном визите к врачу (на 1, 6 и 12 неделе наблюдения).

Вторичными конечными точками были утренние значения показателей спирометрии, проведенной до и после применения дозы назначенного лекарственного препарата, утренние значения ПОСвд., оценка в баллах по шкале Global Chest Symptoms Questionnaire (GCSQ), оценка в баллах по St. George's Respiratory Questionnaire for COPD (SGRQ-C), оценка в баллах по опроснику Capacity of Daily Living during the Morning (CDLM), оценка по опроснику симптомов ХОЗЛ, частота применения препаратов скорой помощи, анализ обострений заболевания, переносимость лечения.

На протяжении всего периода терапии препаратами при проведении спирометрии в ходе каждого визита пациента к врачу было установлено, что прирост показателя  $ОФВ_1$  до применения бронходилататора в группе лиц, принимавших комбинированную терапию (будесонид/формотерол + тиотропий), оказался на 6 % выше по сравнению с приростом того же показателя в группе плацебо; ( $p < 0,001$ ) (рис.1).

Соответствующее увеличение  $ОФВ_1$  в абсолютных величинах составило 65 мл по сравнению с монотерапией тиотропиумом.

При лечении комбинацией будесонид/формотерол + тиотропий терапевтический эффект развивался быстро (по сравнению с монотерапией тиотропиумом) и сопровождался стойким улучшением показателя  $ОФВ_1$  на протяжении всего периода исследования.

Полученные результаты согласуются с данными ранее проводившихся исследований, в которых также использовались трехкомпонентные схемы ингаляционной терапии (сальметерол/флутиказон + тиотропий). В таких ранее проводившихся исследованиях было продемонстрировано значительное улучшение показателя  $ОФВ_1$  до ингаляции бронходилататора на фоне комбинированной терапии (ИКС/БАДД + тиотропий) по сравнению с монотерапией тиотропиумом, однако отсутствовало снижение риска обострений.

Комбинированная терапия будесонид/формотерол + тиотропий приводила к более выраженному приросту  $ОФВ_1$  (на 123 мл или 11 %) по сравнению с монотерапией тиотропиумом и через 5 минут после применения бронхолитика.

По окончании исследования на фоне применения комбинированной терапии (будесонид/формотерол + тиотропий) отмечался более выраженный прирост значений также показателя ФЖЕЛ по сравнению с монотерапией тиотропиумом.

Выраженность одышки и чувства скованности в грудной клетке оценивали с помощью глобального опросника по оценке тяжести основных патологических

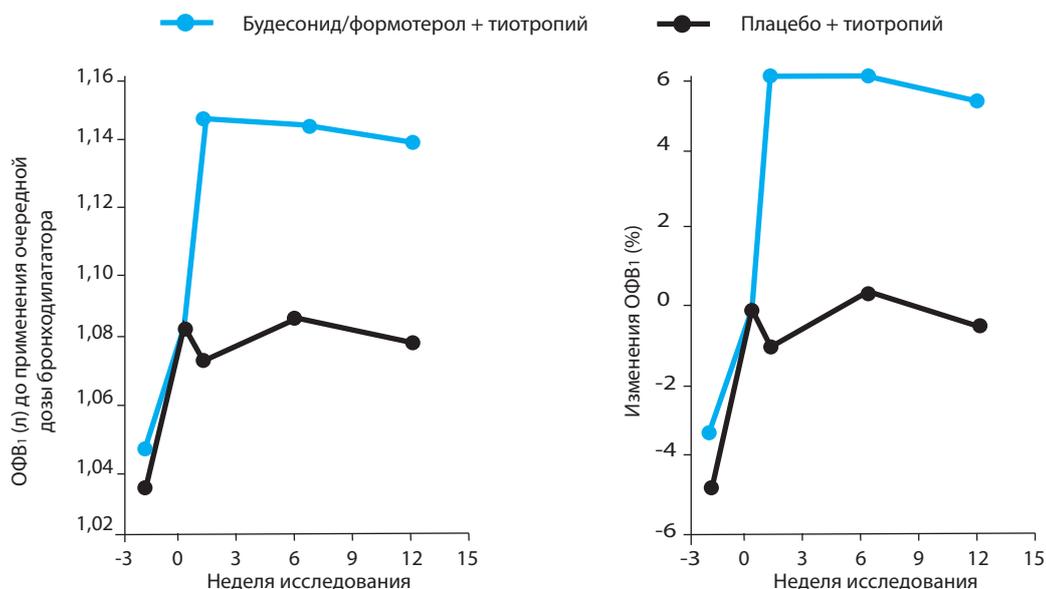


Рис. 1. ОФВ<sub>1</sub> до применения бронходилататора в группах сравнения (Welte T et al., 2009)

$p < 0,001$  — будесонид/формотерол + тиотропий vs. плацебо + тиотропий.

симптомов со стороны органов грудной полости GCSQ.

У пациентов, принимавших комбинированную терапию (будесонид/формотерол + тиотропий), отмечалось существенное снижение оценок в баллах в каждый из периодов наблюдения по сравнению с пациентами, которые получали монотерапию тиотропием, за исключением оценки чувства скованности в грудной клетке (Q2) перед применением лекарственного препарата в течение последней недели наблюдения — разница между значениями данного показателя в обеих группах наблюдения оказалась менее выраженной (рис. 2).

Разница в значениях показателя общей активности пациентов обеих групп наблюдения в утренние часы была очевидной уже после завершения 1-ой недели лечения: физическая активность пациентов оказалась существенно выше среди лиц, получавших комбиниро-

ванную терапию (будесонид/формотерол + тиотропий), по сравнению с активностью пациентов, принимавших тиотропий в монотерапии (разница между средними оценками по шкале CDLM, полученными в каждой из групп наблюдения, на данном этапе наблюдения составила 0,074;  $p = 0,027$ ).

Подобная положительная динамика по улучшению физической активности пациентов из группы применения комбинированной терапии сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, вплоть до окончания 12-й недели исследования (разница между средними оценками по шкале CDLM, полученными в каждой из групп наблюдения, на данном этапе наблюдения составила 0,180;  $p < 0,001$ ).

В ходе исследования тяжёлые обострения были зарегистрированы у 25 пациентов (7,6 %) из группы лечения

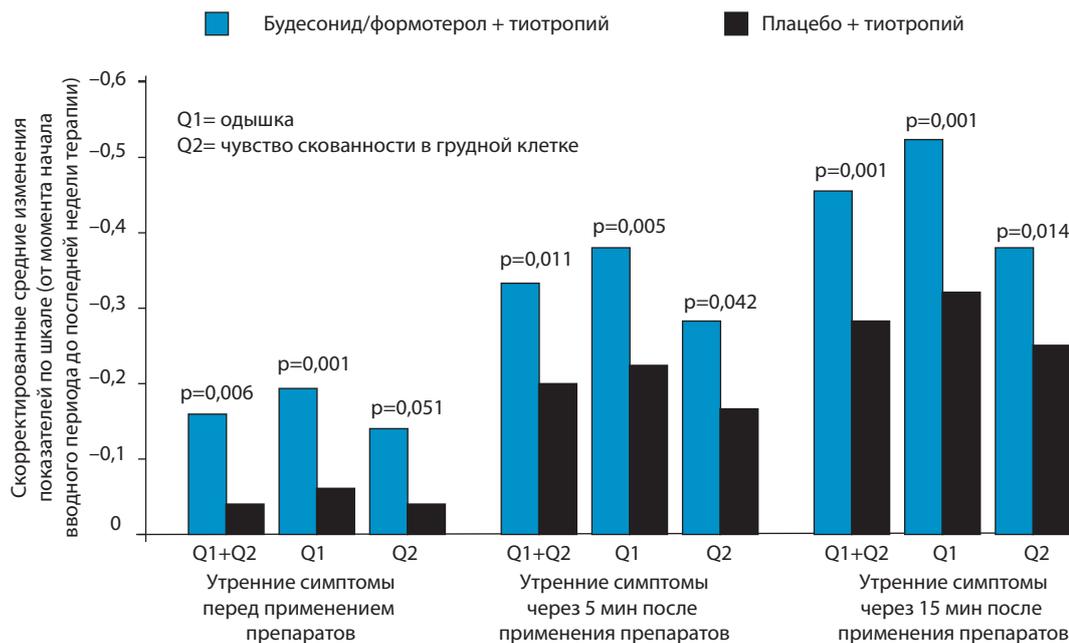


Рис. 2. Выраженность одышки и чувства скованности в грудной клетке в группах сравнения (Welte T et al., 2009)

Утренние симптомы оценивали с помощью GCSQ,  $p$  — будесонид/формотерол + тиотропий vs. плацебо + тиотропий.

комбінованою терапією (будесонід/формотерол + тиотропій) і 61 пацієнта (18,5 %) із групи спостереження, в якій хворі отримували монотерапію тиотропієм.

По порівнянню з монотерапією тиотропієм, застосування комбінованої схеми терапії (будесонід/формотерол + тиотропій) призводило до зниження частоти виникнення тяжких обострень на 62 % (відносний ризик виникнення тяжких обострень захворювання склав 0,38; 95 % ДІ 0,25–0,57;  $p < 0,001$ ); сприяло подовженню часу до моменту виникнення першого епізоду тяжкого обострення захворювання (відносний ризик 0,39; 95 % ДІ 0,24–0,62;  $p < 0,001$ ).

На протязі всього періоду спостереження в дослідженні в групі комбінованої терапії загальна оцінка в балах за шкалою SGRQ-C в середньому покращилася на 3,8 бала, а в групі осіб, які отримували монотерапію тиотропієм, — на 1,5 бала (95 % ДІ –4,23– –0,32;  $p = 0,023$ ).

Покращення загальної оцінки за шкалою SGRQ-C більше ніж на 4 бала (клінічно значиме), спостерігалося у 49,5 % пацієнтів із групи осіб, які отримували комбіновану терапію, і у 40 % хворих, яким була призначена монотерапія тиотропієм ( $p = 0,016$ ).

В обох групах спостереження у однакового числа хворих спостерігалося погіршення показника загальної оцінки в балах за шкалою SGRQ-C більше ніж на 4 бала (такі погіршення оцінки в балах спостерігалося у 27,6 % пацієнтів із групи осіб, які отримували комбіновану терапію, і у 29,7 % хворих, яким була призначена монотерапія тиотропієм).

Показник середнього кількості інгаляцій препаратів неотложної терапії, який припадає на 1 пацієнта, за весь період спостереження (від вступного періоду до закінчення 12-ї тижня спостереження), знизився: в денний час (включаючи ранкові години) — в групі застосування комбінованої терапії на 0,508 (95 % ДІ –0,772– –0,244), в нічний час — в групі застосування комбінованої терапії на 0,313 (95 % ДІ –0,456– –0,169).

Із 660 осіб, які були вперше рандомізовані, дані 659 пацієнтів використовувалися для оцінки безпеки застосування обох терапевтичних схем (один із учасників дослідження не брав жодних лікарських засобів, вивчених в даному дослідженні). Обидві терапевтичні схеми добре переносилися пацієнтами; частота виникнення і тяжкість небажаних явищ в обох групах спостереження були порівнянними. По порівнянню з частотою виникнення передбачених небажаних реакцій, пов'язаних із застосуванням конкретних лікарських засобів в відповідних групах спостереження, випадки розвитку пневмонії були надзвичайно рідкими (по 3 випадки [ $< 1$  %] в кожній із груп спостереження).

Таким чином, дані клінічного спостереження і щоденних самоконтролів пацієнтів в рамках дослідження CLIMB довели, що будесонід/формотерол додатково до лікування тиотропієм, в порівнянні з монотерапією тиотропієм, призводить до швидкого, стійкого і тривалого покращення функції легень.

Комбінована терапія будесонід/формотерол (СИМБІКОРТ) + тиотропій значно знижує ризик розвитку обострень захворювання. Будесонід/формотерол (СИМБІКОРТ) + тиотропій призводить до значного покращення самопочуття пацієнтів вранці: швидкому збільшенню ранкового значення ОФВ<sub>1</sub>, покращенню ранкової активності пацієнтів, зменшенню ранкових симптомів захворювання, зменшенню потреби в застосуванні препаратів неотложної допомоги вранці. Позитивний вплив комбінованої схеми терапії (будесонід/формотерол + тиотропій) на ранкову активність пацієнта і симптоми захворювання представляє особливу важливість, оскільки більшість пацієнтів відзначають, що такі прояви захворювання, як одышка і кашель, виражені в більшій ступені саме вранці.

Згідно з сучасними уявленнями, ХОЗЛ характеризується не тільки пошкодженням легень, але й системними проявами, одним з яких є дисфункція скелетної і дихальної м'язової системи [12]. Важливе місце серед механізмів їх формування займає системне запалення [2, 9]. Протизапальні препарати, які застосовуються при ХОЗЛ, представлені переважно системними і інгаляційними кортикостероїдами. Застосування перших обмежене внаслідок відомих серйозних побічних ефектів. Цілісобразність ж призначення ІКС і їх ефективність при різних стадіях захворювання залишається предметом дискусій між провідними ученими, які займаються респіраторною медициною, клініцистами-пульмонологами і розробниками лікарських препаратів [4, 7, 8, 10]. Подібна ситуація послужила основою для проведення власного дослідження на базі кафедри факультетської терапії і ендокринології ДГМА.

Метою дослідження було вивчення ефективності комбінації будесонід/формотерол (СИМБІКОРТ) у пацієнтів з важким ХОЗЛ з вираженими ознаками втоми дихальної м'язової системи.

## Матеріали і методи

### Пацієнти

В дослідження включалися пацієнти з встановленим діагнозом ХОЗЛ важкого перебігу [6, 13], з вираженими ознаками втоми дихальної м'язової системи ( $P_{\text{max}} \leq 60$  кПа).

Критеріями виключення з дослідження були наявність нейро-м'язової патології, деформації грудної клітки, застоювальної серцевої недостатливості, системних захворювань з'єднаної тканини, онкологічної патології, гострих респіраторних інфекцій за 4 тижня до включення.

### Дизайн дослідження

Всім хворим відмовлялася будь-яка інша бронхолітична терапія і призначався будесонід/формотерол (СИМБІКОРТ) в дозуванні 160/4,5 мкг по дві інгаляції 2 р/сут. В якості препарату «швидкої допомоги» застосовувався сальбутамол (100 мкг «за вимогою»). Період спостереження склав 12 тижнів.

### Методы исследования

Всем пациентам до и через 12 недель после начала исследования проводились: оценка функции внешнего дыхания на спирографе Master-Screen, Jager (Германия). При анализе спирометрии оценивались объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ а также максимальная минутная вентиляция легких (ММВЛ) как показатель выносливости респираторной мускулатуры; изучение силы дыхательных мышц на спирографе Master-Screen, Jager (Германия) при помощи окклюзионной спирометрии (пневмотонометрии) с определением показателей максимального усилия вдоха (P<sub>I</sub>max) и максимального усилия выдоха (P<sub>E</sub>max) по методике Black и Hyatt [1, 3]; в качестве маркера системного воспаления иммунотурбидиметрическим методом оценивался уровень С-реактивного протеина в сыворотке крови на биохимическом анализаторе "HUMAN" (Германия) с использованием реактивов фирмы "LACHEMA" (Чехия); толерантность к физической нагрузке определялась при помощи теста с 6-минутной ходьбой (6MWT).

### Статистический анализ

Все численные данные (абсолютные и в % к должным) представлены как среднее ± доверительный интервал. Достоверность различий одноименных показателей внутри группы определялась при помощи парного двухвыборочного t-критерия Student для средних. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.0, "StatSoft, Inc."

### Результаты

В группу исследования вошли 20 пациентов (17 мужчин) с тяжелым ХОЗЛ. Средний возраст больных составлял 58,9±6,3 года, средняя продолжительность заболевания — 11,5±4,8 года. Все пациенты были бывшими или в настоящем времени курильщиками со стажем > 10 пачко-лет. Динамика изучаемых показателей при лечении комбинацией будесонид/формотерол представлена в таблице.

В ходе проведения исследования достоверных различий в показателях ФВД до и после лечения установлено не было. Исключением явилось лишь статистически значимое увеличение ММВЛ, что, вероятно, может быть связано с повышением выносливости дыхательной мускулатуры.

Нами были выявлены улучшения в показателях силы дыхательных мышц, при этом также статистически значимо увеличилась дистанция, проходимая за шесть минут.

Кроме того, несмотря на то, что среднее значение уровня С-реактивного протеина после 12 недель лечения превышало нормальные показатели для здоровых лиц, оно статистически значимо уменьшилось в ходе проведенного лечения.

Таким образом, данное исследование делает возможным вывод о том, что у пациентов с тяжелым ХОЗЛ при выраженном синдроме усталости дыхательной мускула-

Таблица

### Динамика изучаемых показателей при лечении комбинацией будесонид/формотерол

Показатель	До лечения	Через 12 недель после начала лечения
ОФВ <sub>1</sub> (% от должных)	47,5±10,4	52,6±11,8
ФЖЕЛ (% от должных)	62,4±13,3	68,6±12,6
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	55,3±7,6	58,3±7,7
ММВЛ (% от должных)	51,1±7,9	71,6±6,2*
P <sub>I</sub> max (% от должных)	39,7±5,6	58,6±7,3*
P <sub>E</sub> max (% от должных)	44,3±10,8	56,1±9,7
6MWD, м	273,4±21,6	359,7±23,4*
С-реактивный протеин, мг/дл	24,0±3,8	9,9±4,2*

\*—  $p < 0,05$ .

туры комбинация будесонид/формотерол (СИМБИКОРТ) позволяет улучшить состояние дыхательной мускулатуры, увеличить толерантность к физической нагрузке и уменьшить проявления системного воспаления.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Training* [Text] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2002. — № 166. — С. 518–624.
2. *ATS/ERS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper* [Text] // *European Respiratory Journal*. — 2004. — № 23. — P. 932–946.
3. *Black L. F. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex* / L. F. Black, R.E. Hyatt // *American Review of Respiratory Disease Journal*. — 1969. — № 99. — С. 696–702.
4. *Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease* [Text] / D. D. Sin. [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2004. — № 170. — P. 760–765.
5. *Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Text] / T. Welte et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2009. — № 180. — P. 741–750.
6. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2008* [Электронный ресурс] // GOLD website <http://www.goldcopd.com/>
7. *Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Text] / S. Samy [et al.] // *The Proceedings of the American Thoracic Society*. — 2007. — № 4. — P. 535–542.
8. *Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis* [Text] / E. R. Sutherland [et al.] // *Thorax*. — 2003. — № 58. — P. 937–941.
9. *Oudijk, E-J. D. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease* [Text] / E-J. D. Oudijk, J-W. J. Lammers and L. Koenderman // *European Respiratory Journal*. — 2003. — № 22. — P. 5–13.
10. *Paul Man, S. F. Effects of Corticosteroids on Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Text] / S. F. Paul Man and Don D. Sin // *The Proceedings of the American Thoracic Society*. — 2005. — № 2. — P. 78–82.
11. *Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial* [Text] / S. D. Aaron [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. — 2007. — № 146. — P. 545–555.
12. *Перцева, Т. А. Противовоспалительная терапия при ХОЗЛ: возможные пути оптимизации* [Текст] / Т. А. Перцева, Е. Ю. Гашинова // *Газета «Здоров'я України»*. — 2008. — №16 (1). — С. 44–45.
13. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ппульмонологія"* [Текст] : Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. — Київ, 2007. — 146 с.

## НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

*Т. О. Перцева, К. Ю. Гашинова*

*Резюме*

У статті висвітлено результати дослідження CLIMB. У 12-тижневому, рандомізованому, подвійному сліпому, в паралельних групах, багатоцентровому дослідженні, 660 суб'єктів отримували тіотропій (18 мг один раз на день) + або будесонід/формотерол (320/9 мг) або плацебо двічі на день. Оцінювались: функція зовнішнього дихання (ФЗД), ранкові симптоми і активність, невідкладна терапія, важкі загострення і переносимість. Протягом усього періоду лікування потрійна терапія збільшила предозовий ОФВ<sub>1</sub> на 6 % і постдозовий на 11 % в порівнянні з тільки тіотропієм (P<0,001). Інші показники теж були значуще вище в групі комбінованої терапії. Число важких загострень знизилось на 62 %. Таким чином, у хворих з ХОЗЛ, будесонід/формотерол + тіотропій забезпечує швидке і стійке поліпшення ФЗД, загального стану здоров'я, а також знижує частоту важких загострень. Також представлені дані нашого власного дослідження ефективності будесоніду/формотеролу (160/4,5 мкг два рази на день) у хворих зі середньоважким ХОЗЛ з втомою дихальної мускулатури. У 12-тижневому відкритому проспективному дослідженні були оцінені ФЗД, дистанція, що пройдена за 6 хвилин, С-реактивний білок. Результати дозволили зробити висновок про те, що будесонід/формотерол хоча і не підвищує значимо ОФВ<sub>1</sub>, але достовірно покращує стан дихальних м'язів фізичну толерантність та зменшує системне запалення.

## NEW TREATMENT OPPORTUNITIES FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

*T. A. Pertseva, E. Yu. Gashynova*

*Summary*

The results of CLIMB study were reported. In 12-week, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study, 660 subjects received tiotropium (18 mg once daily) + either budesonide/ formoterol (320/9 mg) or placebo twice daily. Pulmonary function and health status, daily measurements taken at home (pre- and post-dose morning FEV<sub>1</sub>, morning symptoms and activities, and morning reliever use), severe exacerbations, and tolerability were analyzed. Over the treatment period triple therapy led to an increased of pre-dose FEV<sub>1</sub> by 6 % and post-dose — by 11% versus tiotropium alone (P < 0,001). Other parameters also improved with budesonide/formoterol + tiotropium versus tiotropium alone. The number of severe exacerbations decreased by 62 %. Thus, in patients with COPD, budesonide/formoterol added to tiotropium versus tiotropium alone, provided rapid and sustained improvement in lung function, health status, morning symptoms and activities, and reduced the rate of severe exacerbations. The data from our own study of budesonide/ formoterol efficacy (160/4,5 mcg twice daily) in patient with moderate COPD with respiratory muscles fatigue were analyzed. During 12-week open prospective study the parameters of pulmonary function and muscle fatigue tests, 6 minutes walking distance and C-reactive protein were evaluated. Obtained results allow to conclude that budesonide/ formoterol combination in current group of patients does not increase pulmonary function, but significantly improves respiratory muscles condition, physical tolerability and decrease systemic inflammation.

*Примечание.* В Украинском пульмонологическом журнале (2010, № 1, с 9–11), результаты исследования CLIMB освещены в материалах научно-практической конференции. К сожалению, в предыдущей публикации допущена опечатка. Обозначения к графикам на рис 1. (с. 9) следует читать: кривая черного цвета — динамика ОФВ<sub>1</sub> в группе будесонид/формотерол + тиотропий, кривая бирюзового цвета — динамика ОФВ<sub>1</sub> в группе плацебо + тиотропий.