

Обострения ХОЗЛ могут развиваться на всех стадиях ХОЗЛ. Они оказывают негативное влияние на течение и исход заболевания: ускоряют снижение функции легких; требуют длительного времени для восстановления состояния пациента и качества его жизни до уровня, наблюдавшегося до обострения (у многих больных такое восстановление так и не происходит); снижают физическую активность; повышают риск смерти. Кроме того, обострения ХОЗЛ значительно увеличивают нагрузку на систему здравоохранения.

Профилактика обострений подразумевает не только проведение мероприятий, направленных на предупреждение респираторных инфекций (например, вакцинации), но и регулярную базисную терапию, которая позволяет значительно снизить риск инфекционных и неинфекционных обострений.

Все ли препараты для базисной терапии ХОЗЛ эффективны в отношении снижения риска обострений этого заболевания? В исследовании UPLIFT® было показано, что холинолитик длительного действия тиотропий снижает риск развития обострений на 14 % по сравнению с группой контроля, в которой пациенты применяли не только плацебо, но и другие препараты для базисного лечения ХОЗЛ, включая β_2 -агонисты длительного действия и ИКС. При этом разница между группами контроля и тиотропия оказалась статистически высокодостоверной ($p < 0,001$). Такой же результат получен в отношении обострений, требующих госпитализации (ОР 0,86; $p = 0,002$). Способность тиотропия снижать риск обострений, в том числе требующих госпитализации, была подтверждена в метаанализе D. Halpin et al. (2009), включавшем 9 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности и безопасности этого бронхолитика.

Однако во всех исследованиях, которые обладали достаточной статистической мощностью для оценки влияния терапии на риск обострений, тиотропий сравнивали с плацебо.

Исследование РОЕТ-COPD® (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD), результаты которого опубликованы совсем недавно, стало первым прямым сравнительным клиническим испытанием, специально разработанным для сравнения тиотропия и салметерола (одного из β_2 -агонистов длительного действия) по их влиянию на риск среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов со II–IV стадией ХОЗЛ. Время до первого обострения ХОЗЛ в этом исследовании было первичной конечной точкой.

РОЕТ-COPD® — широкомасштабное 12-месячное рандомизированное двойное слепое с двойной маскировкой исследование в параллельных группах, в котором принимали участие 7384 пациента, получавших лечение в 725 медицинских центрах из 25 стран мира.

После двухнедельного вводного периода пациентов рандомизировали в две группы. Первая группа получала тиотропий 18 мкг один раз в сутки через доставочное устройство HandiHaler® (препарат Спирива, «Берингер Ингельхайм») и плацебо 2 раза в сутки через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ). Вторая группа принимала салметерол 50 мкг 2 раз в сутки через ДАИ и плацебо однократно через HandiHaler®. В период двойного слепого лечения пациентам разрешали принимать любые препараты для базисной терапии ХОЗЛ за исключением других антихолинергических средств и β_2 -агонистов длительного действия. Двойное слепое лечение длилось 360 дней, после чего был предусмотрен 30-дневный период последующего наблюдения для оценки статуса выживания.

Риск досрочного прекращения лечения, в первую очередь в связи с развитием нежелательных явлений или недостаточной эффективностью, оказался на 12 % ниже в группе тиотропия ($p = 0,02$).

Результаты исследования РОЕТ-COPD® показали, что тиотропий может значительно продлевать время до первого обострения ХОЗЛ. Этот показатель в группе тиотропия составил 187 дней, что было на 42 дня больше, чем в группе салметерола (145 дней). Таким образом, снижение риска развития первого обострения в течение 12-месячного наблюдения с помощью тиотропия составило 17 % и было статистически высокодостоверным ($p < 0,001$). Тиотропий также значительно уменьшал риск развития тяжелых обострений, потребовавших госпитализации, — на 28 % по сравнению с салметеролом ($p < 0,001$).

Частота обострений составила 0,64 случая на одного пациента в год в группе тиотропия и 0,72 в группе салметерола, что соответствует снижению риска на 11% с помощью тиотропия ($p = 0,002$). При этом достоверно сокращалась частота среднетяжелых обострений на 7 % (0,54 vs 0,59; $p = 0,048$) и тяжелых на 27 % (0,09 vs 0,13; $p < 0,001$). Более подробный анализ показал, что тиотропий обеспечивал уменьшение частоты обострений, требующих лечения системными кортикостероидами, на 18 % (0,33 vs 0,41; $p < 0,001$), антибиотиками — на 10 % (0,53 vs 0,59; $p = 0,004$), системными кортикостероидами и антибиотиками — на 20 % (0,23 vs 0,28; $p < 0,001$).

Субанализ результатов исследования позволил установить, что преимущество тиотропия перед салметеролом в отношении снижения риска обострений наблюдается во всех подгруппах больных — разного возраста и пола, с разным статусом курения (курильщик или бывший курильщик), тяжестью ХОЗЛ (стадией по классификации GOLD), индексом массы тела (с кахексией или нормальной массой тела), применявших или не применявших ИКС до начала исследования. Отмечена

тенденция к более высокой эффективности тиотропия у лиц с очень тяжелым течением ХОЗЛ по сравнению с пациентами с более ранними стадиями заболевания, а также у лиц с дефицитом массы тела ($\text{ИМТ} < 20 \text{ кг/м}^2$) по сравнению с больными с нормальным или повышенным ИМТ.

Более того, исследование POET-COPD[®] показало, что в группе тиотропия отмена ИКС у пациентов, которые получали эти препараты исходно, не привела к повышению риска обострений. Так, частота обострений у пациентов, которые прекратили принимать ИКС, составила 0,67 эпизода на одного пациента в год, а у тех, кто продолжил их применение в ходе исследования, — 0,78. В группе салметерола эти показатели составили соответственно 0,86 и 0,81 эпизода на одного пациента в год. Возможным объяснением этого наблюдения может быть наличие у тиотропия противовоспалительных свойств.

Что касается безопасности терапии, то частота серьезных нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах лечения — 14,7 % в группе тиотропия и 16,5 % в группе салметерола. Наиболее частыми из них были обострения ХОЗЛ, которые отмечены у 7,3 и 9,1 % пациентов соответственно. В

ходе исследования было зафиксировано 180 случаев пневмонии, из которых 158 (87,8 %) были подтверждены рентгенологически (70 в группе тиотропия и 88 в группе салметерола). Как минимум один рентгенологически подтвержденный эпизод пневмонии был зарегистрирован у большего количества пациентов в когорте пациентов, получавших в период двойного слепого лечения сопутствующую терапию ИКС (в течение ≥ 1 дня), по сравнению с теми, кто не принимал ИКС (2,7 vs 1,5 %). Таким образом, сопутствующая терапия ИКС повышала риск пневмонии.

Таким образом, у пациентов с ХОЗЛ от умеренной до очень тяжелой степени тяжести и наличием обострений в анамнезе тиотропий был более эффективен, чем салметерол, в отношении всех связанных с обострениями конечных точек, которые оценивались в данном исследовании, и во всех основных подгруппах пациентов. Результаты этого масштабного клинического испытания предоставили данные, на основании которых можно сделать выбор бронхолитика длительного действия для поддерживающей терапии ХОЗЛ.