

# Эффективность тиотропия у больных ХОБЛ при применении в течение 4 лет

 Н.А. Вознесенский

*НИИ пульмонологии ФМБА России*

По данным проспективных исследований глюкокортикостероиды (ГКС), **антихолинэргические препараты** (АХП) короткого действия и N-ацетилцистеин не способны замедлять снижение **объема форсированного выдоха за 1-ю секунду** ( $ОФВ_1$ ), который служит маркером прогрессирования **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ). В настоящее время такой эффект доказан лишь для прекращения курения.

**Тиотропий (Спирива)** является ингаляционным АХП длительного действия и обеспечивает по крайней мере 24-часовое улучшение бронхиальной проходимости и уменьшение гиперинфляции легких у больных ХОБЛ. В клинических исследованиях длительностью от 6 нед до 12 мес было показано улучшение под влиянием тиотропия переносимости физических нагрузок, качества жизни, а также уменьшение диспноэ и частоты обострений у пациентов с ХОБЛ. Ретроспективный анализ данных исследований продолжительностью 1 год позволил предположить, что тиотропий способен замедлять падение  $ОФВ_1$ . Это послужило основанием для проведения **исследования UPLIFT** (Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium), в котором изучалось влияние 4-летней терапии тиотропием на скорость снижения  $ОФВ_1$  и клинические параметры у больных ХОБЛ.

## Дизайн исследования

Международное многоцентровое исследование UPLIFT было рандомизированным двойным слепым плацебоконтролиру-

емым с параллельными группами; пациенты набирались в 490 центрах 37 стран мира.

**Критериями включения** были: возраст старше 40 лет, стаж курения  $\geq 10$  пачек-лет и установленный диагноз ХОБЛ от средне-тяжелой до крайне тяжелой стадии – постбронходилатационный  $ОФВ_1 \leq 70\%$  от должного и отношение  $ОФВ_1$  к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $\leq 0,7$ . Основными **критериями исключения** служили: наличие бронхиальной астмы, обострение ХОБЛ или респираторная инфекция в течение последних 4 нед, резекция легких в анамнезе, длительная кислородотерапия и серьезные сопутствующие заболевания, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

Первичной **конечной точкой** была скорость снижения пребронходилатационного (измерялся утром до приема всех бронходилататоров) и постбронходилатационного (после приема исследуемого препарата, ипратропия и сальбутамола)  $ОФВ_1$  по сравнению с  $ОФВ_1$  на 30-й день терапии. Вторичными конечными точками были скорость снижения ФЖЕЛ, качество жизни, обострения ХОБЛ и обусловленные ими госпитализации, летальность от всех причин.

После вводного периода пациентов рандомизировали в группу тиотропия или плацебо. Тиотропий (18 мкг) или плацебо ингалировали 1 раз в сутки с помощью Хандихалера. Во время исследования разрешалось использовать любые лекарственные препараты (включая  $\beta_2$ -агонисты короткого и длительного действия, ИГКС и тео-

филлины), кроме других ингаляционных АХП. Программы отказа от курения были предложены всем пациентам перед началом исследования, а в дальнейшем на каждом визите оценивался статус курения.

На протяжении 4 лет пациенты посещали клинику каждые 3 мес (первый визит — через 1 мес после рандомизации). **Спирометрия** проводилась на первых 2 визитах, затем каждые 6 мес и через 1 мес после завершения лечебного периода. Перед проведением спирометрии отменяли исследуемый препарат (за 24 ч) и другие бронходилататоры (в соответствии с продолжительностью их действия). После проведения пребронходилатационной спирометрии пациенты ингалировали исследуемый препарат, затем 80 мкг ипратропия и через 60 мин — 400 мкг сальбутамола; исследование повторяли через 30 мин.

Качество жизни оценивали по вопросу клиники св. Георгия каждые 6 мес, **неблагоприятные события** (НС) — на каждом визите. Обострение определяли как появление или усиление более чем 1 симптома (кашель, мокрота, гнойный характер мокроты, одышка), которое продолжается как минимум 3 дня и требует применения антибиотиков или системных ГКС.

## Результаты

### Характеристики групп

В исследование были рандомизированы 5993 человека (2987 — в группу тиотропия и 3006 — в группу плацебо). Через 2 года продолжали участвовать в исследовании 4383 человека (73%), через 3 года — 3891 (65%), а через 45 мес — 3569 (60%). Медиана длительности лечения составила 1436 дней в группе тиотропия и 1435 — в группе плацебо. Выбыло ранее 45 мес лечения достоверно больше пациентов из группы плацебо (44,6%), чем из группы тиотропия (36,2%,  $p < 0,001$ ). Большинство выбытий из исследования в обеих группах было связано с НС.

Исходные характеристики групп достоверно не различались. Средний возраст пациентов составил  $65 \pm 8$  лет, мужчин было 75%, продолжали курить к началу исследования 30%. Пребронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> в среднем равнялся  $1,1 \pm 0,4$  л (39% от должного), постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> —  $1,32 \pm 0,44$  л (48% от должного), средний прирост ОФВ<sub>1</sub> после максимальной бронходилатации —  $23 \pm 18\%$ .

По классификации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) II, III и IV стадии ХОБЛ были диагностированы у 46, 44 и 9% пациентов. Исходный пребронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> в среднем был ниже у пациентов, досрочно выбывших из исследования, чем у завершивших весь лечебный период (37 против 41% от должного,  $p < 0,001$ ).

Исходно получали какие-либо респираторные лекарственные препараты более 90% пациентов. Когда-либо за время исследования использовали ингаляционные ГКС (ИГКС) 74% пациентов,  $\beta_2$ -агонисты длительного действия — 72%, их фиксированную комбинацию — 46%.

### Динамика легочной функции

Скорость снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> была больше у пациентов, досрочно выбывших из исследования ( $55 \pm 4$  мл/год в группе тиотропия и  $57 \pm 4$  мл/год в группе плацебо), чем у тех, кто полностью завершил лечебный период ( $38 \pm 1$  и  $40 \pm 1$  мл/год).

Между группами не выявлено достоверных различий по скорости ежегодного снижения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ (как до, так и после бронходилатации) от 30-го дня лечения до окончания исследования.

При лечении тиотропием к 30-му дню ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ достоверно выросли от исходного уровня и превышали его во всех дальнейших временных точках. По сравнению с группой плацебо в группе тиотропия

ОФВ<sub>1</sub> до бронходилатации был больше на 87–103 мл (в разные временные интервалы), а после бронходилатации – на 47–65 мл ( $p < 0,001$ ). После уравнивания групп по различным параметрам результаты не изменились, а при анализе по подгруппам не было выявлено существенной гетерогенности эффекта тиотропия в зависимости от исходного ОФВ<sub>1</sub>, статуса курения, возраста и пола.

Различия по скорости снижения ОФВ<sub>1</sub> в пользу тиотропия ( $40 \pm 3$  мл/год по сравнению с  $47 \pm 3$  мл/год в группе плацебо,  $p = 0,046$ ) были выявлены среди пациентов, которые не получали ИГКС и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия ( $n = 1554$ ). Среди больных, полностью завершивших исследование ( $n = 3421$ ), медиана снижения пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> достоверно не различалась между группами тиотропия (15 мл/год) и плацебо (17 мл/год). Однако среди 3418 пациентов с технически приемлемыми данными постбронходилатационной спирометрии отмечены достоверные различия в пользу тиотропия: медиана снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> составила 27 и 32 мл/год ( $p = 0,01$ ).

### Качество жизни

Достоверные различия в качестве жизни, обусловленные состоянием здоровья, наблюдались в пользу тиотропия во всех временных точках, в среднем составив 2,3 балла по вопроснику клиники св. Георгия ( $p < 0,001$ ). Улучшение качества жизни на 4 балла и более по сравнению с исходным уровнем наблюдалось у большей доли пациентов в группе тиотропия, чем в группе плацебо: через 1 год – 49 и 41%, через 2 года – 48 и 39%, через 3 года – 46 и 37%, через 4 года – 45 и 36% ( $p < 0,001$  для всех сравнений). При этом по скорости снижения качества жизни (к концу исследования от точки 6 мес) достоверных различий между группами не выявлено.

### Обострения

Терапия тиотропием была ассоциирована с достоверно большим временем до первого обострения ХОБЛ: медиана составила 16,7 мес по сравнению с 12,5 мес в группе плацебо. Аналогично и время до первой госпитализации в связи с обострением было больше в группе тиотропия.

Относительный риск как обострения ХОБЛ, так и госпитализации в группе тиотропия составил 0,86. В группе тиотропия среднее число обострений было на 14% меньше, чем в группе плацебо, – 0,73 против 0,85 на пациента в год ( $p < 0,001$ ). Число обострений, приведших к госпитализации, было небольшим и не различалось между группами (0,15 и 0,16 на пациента в год).

### Смертность

По протоколу систематически собирались сведения о летальных исходах среди пациентов (в том числе досрочно выбывших из исследования), которые произошли за время продолжения исследования (4 года), а также, по возможности, в течение 30 дней после окончания лечебного периода. В результате была доступна информация о витальном статусе 98% пациентов группы тиотропия и 97% – плацебо.

При включении в анализ всех пациентов, получивших хотя бы 1 дозу исследуемых препаратов, за период 4 года и 30 дней (1470 дней) умер 941 человек: 14,9% из группы тиотропия и 16,5% из группы плацебо. Отношение рисков (ОР) составило 0,89; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79–1,02;  $p = 0,09$ .

За период анализа, предопределенный протоколом (1440 дней), умер 921 человек. Смертность составила 14,4% в группе тиотропия и 16,3% в группе плацебо, при этом различия по смертности в пользу тиотропия достигли степени достоверности: ОР 0,87; 95% ДИ 0,76–0,99.

### Неблагоприятные события

Безопасность препаратов оценивали, собирая сведения о НС за время лечебного периода (плюс 30 дней после его окончания). НС отмечены у 92,6% пациентов в группе тиотропия и у 92,3% – в группе плацебо, серьезные НС – у 51,6 и 50,2%, а фатальные НС – у 12,8 и 13,7% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,73–0,97).

Наиболее часто встречались НС со стороны дыхательной системы: обострения ХОБЛ – у 64,8% в группе тиотропия и 66,1% в группе плацебо (ОР 0,84; 95% ДИ 0,79–0,89), пневмония – у 14,5 и 13,9% (ОР 0,96; 95% ДИ 0,84–1,10) и диспноэ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86). Дыхательная недостаточность развилась у 88 больных, получавших тиотропий, и у 120 человек, принимавших плацебо (ОР 0,67; 95% ДИ 0,51–0,89). Относительный риск инфаркта миокарда в группе тиотропия составил 0,73 (95% ДИ 0,53–1,0), инсульта – 0,95 (95% ДИ 0,7–1,29). В группе тиотропия отмечались характерные для препарата нежелательные эффекты (сухость во рту, запоры).

Серьезные НС встречались преимущественно со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Риск этих НС был меньше в группе тиотропия по сравнению с группой плацебо: ОР застойной сердечной недостаточности составил 0,59, обострения ХОБЛ – 0,84, дыхательной недостаточности – 0,69 (различия достоверны).

### Обсуждение

В исследовании UPLIFT было доказано, что тиотропий (Спирива) оказывает долгосрочное положительное влияние на клиническое течение ХОБЛ за счет устойчивого улучшения функции легких, повышения качества жизни и уменьшения частоты обострений, хотя и без изменения темпов ежегодного снижения ОФВ<sub>1</sub>. Эти положительные изменения тем более важны, что в группе сравнения пациенты получали со-

временную респираторную терапию, в том числе  $\beta_2$ -агонисты длительного действия и ИГКС.

В данном исследовании снижение ОФВ<sub>1</sub> происходило существенно медленнее (пребронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> – в среднем на 30 мл/год, постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> – на 41 мл/год), чем в других проспективных исследованиях (EUROSCOP, ISOLDE, Lung Health Study II, BRONCUS), где этот показатель снижался на 44–57 мл/год в группах активной терапии и на 47–69 мл/год – в группах плацебо. Существует несколько возможных объяснений этому факту. Во-первых, в исследовании UPLIFT пациенты обеих групп получали активную лекарственную терапию, включавшую ИГКС и бронходилататоры длительного действия, а также им проводилось агрессивное лечение обострений ХОБЛ. Во-вторых, низкая скорость падения ОФВ<sub>1</sub> могла быть обусловлена большой долей участников, прекративших курить, – только 30% продолжали курение при включении в исследование (в других исследованиях их доля составляла 38–90%). Наконец, могли сказаться и различия в дизайне исследований, отборе пациентов и региональные факторы. При интерпретации результатов исследования UPLIFT необходимо учитывать, что в обеих группах больных ХОБЛ скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> была сопоставима с таковой у здоровых некурящих людей или бывших курильщиков с легкой/среднетяжелой ХОБЛ.

Отсутствие различий между группами по скорости снижения ОФВ<sub>1</sub> может объясняться как отсутствием влияния тиотропия на этот параметр, так и другими причинами. Не исключено, что проводимая терапия ХОБЛ тормозит падение легочной функции, и усилить этот эффект смогут только вмешательства, стимулирующие регенерацию легочной ткани. В пользу этого предположения говорит высокая доля па-



циентов, использовавших респираторные лекарственные препараты, а также обнаруженные различия по скорости снижения ОФВ<sub>1</sub> в пользу тиотропия среди пациентов, не получавших ИГКС и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия. Необходимо принять во внимание и высокую частоту преждевременных выбытий из исследования в группе плацебо, причем у выбывших пациентов отмечалась более тяжелая обструкция и быстрее снижалась легочная функция. Таким образом, в группе плацебо происходила селекция менее тяжелых пациентов, а этот эффект мог повлиять на результаты анализа.

Тиотропий увеличивал ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ по данным спирометрии, проводившейся через 24 ч после приема последней дозы препарата. При этом улучшение легочной функции в группе тиотропия было сильнее, чем в группе сравнения, даже на фоне приема максимальных доз салбутамола и ипратропия. Улучшение функциональных легочных показателей сопровождалось положительной клинической динамикой: улучшением качества жизни, а также снижением частоты обострений и увеличени-

ем времени до первого обострения по сравнению с плацебо.

Результаты исследования подтвердили ранее полученные данные о том, что лечение тиотропием сопровождается снижением риска неблагоприятных сердечных событий, а также дыхательной недостаточности.

## Заключение

В исследовании UPLIFT было продемонстрировано, что назначение тиотропия больным ХОБЛ не замедляет ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub>. Вместе с тем длительное лечение тиотропием сопровождается выраженным улучшением легочной функции, которое поддерживается в течение 4 лет терапии, и позитивными клиническими эффектами: улучшением качества жизни, снижением риска обострений и смертности, а также уменьшением сердечно-сосудистой и респираторной заболеваемости (включая риск дыхательной недостаточности).

*Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al.  
A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med.  
2008. V. 359. P. 1543–1554.*

## Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто боится, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

**Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".**

