

# Стереотипы в лечении ХОБЛ и их преодоление: уроки исследования UPLIFT

**З.Р. Айсанов**

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)** – заболевание, сложное по своей патофизиологии и морфологии и поэтому многообразное по своим клиническим и функциональным проявлениям. Это единственная патология среди основных причин заболеваемости и смертности, распространенность которой и летальность при которой продолжают возрастать.

В рекомендациях Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) [1] отмечается, что **основными задачами лечения** ХОБЛ являются уменьшение симптоматики, предотвращение прогрессирования заболевания, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, профилактика и лечение осложнений и обострений, а также снижение смертности. Эти задачи должны быть достигнуты с минимальными нежелательными явлениями от лечения. Терапия ХОБЛ базируется на контроле симптоматики и ставит своей целью уменьшение проявлений обструкции и снижения легочной функции.

Скорость снижения респираторной функции с течением времени служит основным показателем прогрессирования ХОБЛ. Изменение **объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)** обычно выбирается в качестве конечной точки или исхода в рандомизированных контролируемых исследованиях, проводящихся для оценки способности фармакотерапии модифицировать естественное течение ХОБЛ. К сожалению, на сегодняшний день в проспективных исследованиях большинство фармакотерапевтических вмешательств не показали способности замедлять снижение легочной функции у больных ХОБЛ [1].

**Выбор конечных точек** (основной и дополнительных) является важным аспектом при планировании клинических исследований. Европейским респираторным обществом (ERS) и Американским торакальным обществом (ATS) создана специальная совместная рабочая группа по критериям эффективности и конечным точкам [2]. Поскольку одной из целей проведения клинических исследований является регистрация показаний к назначению препарата, то регулирующие органы рекомендуют использовать строго определенные конечные точки в качестве критериев эф-

фективности при проведении регистрационных исследований [3].

При проведении ретроспективного анализа 52-недельного плацебоконтролируемого исследования было показано, что **тиотропий** (ингаляционный антихолинергический препарат с 24-часовым бронходилатационным эффектом), возможно, влияет на этот важный маркер – динамику ограничения воздушного потока с течением времени [4]. Учитывая важность этих результатов для прогноза при ХОБЛ, интерес представляет получение большого объема проспективных данных по влиянию фармакотерапии на скорость снижения легочной функции в рамках хорошо спланированного и длительного рандомизированного контролируемого исследования.

С целью получения таких данных было разработано и проведено одно из крупнейших исследований у больных ХОБЛ – **UPLIFT** (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium – Понимание потенциального долговременного воздействия тиотропия на функцию легких) [5]. По своему дизайну исследование было проспективным двойным слепым контролируемым с параллельными группами. Оно состояло из 2-недельной вводной фазы, 4-летнего лечебного периода и периода последующего наблюдения длительностью 30 дней. В исследование было включено 5993 пациента с ХОБЛ, которых наблюдали в 490 исследовательских центрах 37 стран. Пациенты рандомизировались в две группы (соотношение 1 : 1), в одной из которых во время лечебного периода к обычной терапии добавляли тиотропий, а в другой – плацебо (рис. 1). В качестве **основной конечной точки** (критерия эффективности тиотропия) было выбрано влияние на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ, которым была разрешена любая сопутствующая терапия в соответствии с современными рекомендациями за исключением других антихолинергических препаратов.

Планировалось, что реализация такого дизайна исследования позволит освободиться от тех негативных стереотипов, которые сформировались по отношению к результатам крупных клинических исследований, проведенных в последние годы у пациентов с ХОБЛ.

*Стереотип № 1: “Больные, включенные в крупные исследования, не отражают общую популяцию пациентов, и поэтому полученные результаты не могут быть применены в повседневной практике”.*

**Заурбек Рамазанович Айсанов** – профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований НИИ пульмонологии ФМБА.

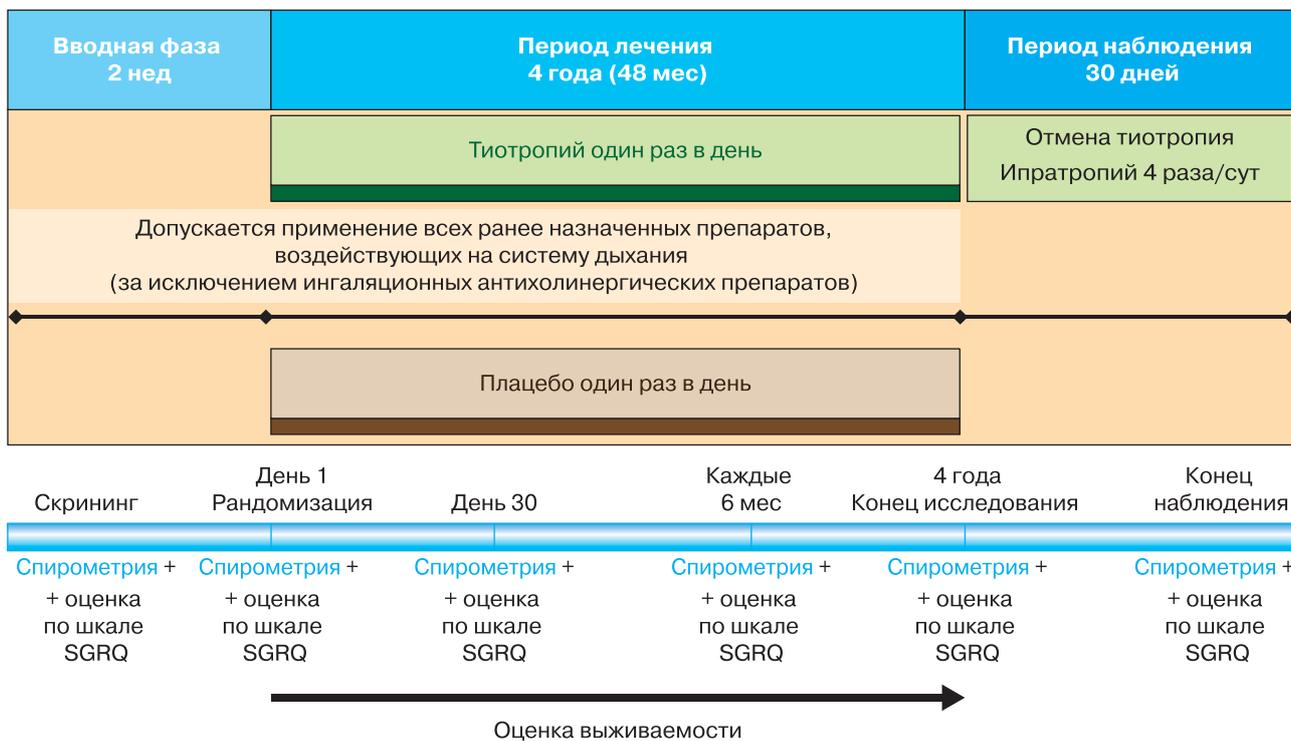


Рис. 1. Дизайн исследования UPLIFT.

Основным критическим аргументом в отношении результатов клинических исследований является то, что включенные в эти исследования больные часто не отражают общую популяцию, а являются искусственно отобранной группой. Эта группа может в значительной степени отличаться от генеральной совокупности больных ХОБЛ вследствие строгих критериев отбора (исключение некоторых сопутствующих заболеваний и отдельных препаратов, используемых для лечения основной и сопутствующей патологии и т.д.).

При разработке исследования UPLIFT были учтены эти факторы, и был предложен протокол, в максимальной степени отражающий ведение пациентов в повседневной клинической практике. Исследователям была предоставлена практически полная свобода в применении той терапии, которую они сочтут нужной (за исключением назначения других антихолинергических препаратов). Таким образом, в данном исследовании не было искусственно сформированных субпопуляционных групп и назначения таких лечебных режимов, которые не проводятся в условиях повседневной клинической практики.

*Стереотип № 2: “Клинические исследования проводятся преимущественно в ведущих клиниках наиболее развитых стран, и их результаты трудно применимы во врачебной практике для всего остального мира”.*

Исследование UPLIFT было глобальным и по своим масштабам, и по географии. Подобные исследования проводятся с целью получения результатов, которые могли бы стать применимыми повсеместно. Именно поэтому в него были включены пациенты, представляющие различные

страны, континенты, климатические зоны, расовые и этнические группы, благодаря чему его результаты могут быть применимы для всей генеральной совокупности больных ХОБЛ.

Были установлены различия в восприимчивости к эффектам курения табака у пациентов различных расовых групп. Более низкие пред- и постбронходилатационные показатели ОФВ<sub>1</sub> (в % от должных величин) по отношению к интенсивности курения наблюдались среди лиц азиатской и африканской рас по сравнению с европейской расовой группой. Индекс восприимчивости – снижение постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> по отношению к интенсивности курения (рис. 2) – составил для азиатской, африканской и европейской рас соответственно –1,63, –1,57 и –1,46 (p < 0,05). Значимых корреляций между индексом курения и ОФВ<sub>1</sub> (пред- и постбронходилатационными пока-

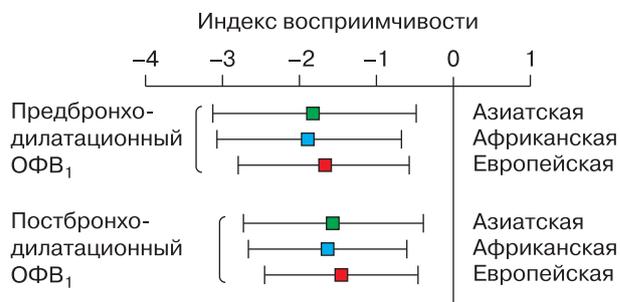


Рис. 2. Индекс восприимчивости к курению (снижение ОФВ<sub>1</sub>, в % от должного, по отношению к стажу курения, пачек-лет) у различных расовых групп.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в зависимости от пола и статуса курения

Характеристики	Курильщики (n = 1825)		Бывшие курильщики (n = 4167)		Всего (n = 5992)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Количество	1242 (68%)	583 (32%)	3231 (78%)	936 (22%)	4473 (75%)	1519 (25%)
Возраст, годы	61,9	59,6	66,4	64,6	65,1	62,7
ОФВ <sub>1</sub> *, л	1,27	0,96	1,13	0,84	1,17	0,89
ОФВ <sub>1</sub> *, % от должного	40,5	41,7	38,6	39,3	39,1	40,2
ФЖЕЛ*, % от должной	2,97	2,11	2,78	1,96	2,83	2,02
Стаж курения, пачек-лет	52,8	42,1	50,8	39,9	51,4	40,7
Оценка качества жизни по SGRQ**, баллы	46,2	49,9	44,6	47,9	45,1	48,7

\* Постбронходилатационные показатели.

\*\* Вопросник клиники святого Георгия.

Обозначения: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

зателями) не отмечалось как в общей популяции, так и в каждой из расовых групп.

Исходные характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1. Вошедшие в исследование мужчины были в среднем незначительно старше женщин. Женщины и мужчины имели одинаковые показатели легочной функции, несмотря на больший стаж курения и более низкое качество жизни у мужчин.

В обеих группах была достаточно высокой доля пациентов, исходно принимавших β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия (ДД) – 60% и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – 62% (табл. 2). Кроме того, большинство (57%) пациентов со II стадией ХОБЛ получали ИГКС, несмотря на отсутствие общепризнанного мнения о целесообразности применения этих препаратов на ранних стадиях заболевания.

*Стереотип № 3: “В клинические исследования включаются больные ХОБЛ, у которых отсутствует обратимость обструкции по данным спирометрических бронходилатационных тестов. Однако из практической деятельности хорошо известно, что существует большое количество больных ХОБЛ с обратимой обструкцией”.*

Таблица 2. Исходное использование лекарственных препаратов у пациентов

Лекарственные препараты (% пациентов)	Группа тиотропия (n = 2986)	Группа плацебо (n = 3006)
Любые респираторные препараты	93	93
Антихолинергические препараты короткого действия	45	44
β <sub>2</sub> -агонисты короткого действия	69	68
β <sub>2</sub> -агонисты ДД*	60	60
ИГКС*	62	62
Теофиллин	28	29
Системные глюкокортикостероиды	8	8
Муколитики	7	7
Антагонисты лейкотриенов	3	3
Кислород	2	2

\* В форме монотерапии или в комбинации.

До последнего времени ХОБЛ характеризовалась как болезнь с преимущественно необратимой бронхиальной обструкцией. Методологические аспекты проведения бронходилатационных тестов (класс и доза бронходилататоров, время проведения повторного теста, ингаляционная техника, период вымывания для минимизации остаточных эффектов предшествующей бронходилатационной терапии) [6], а также критерии восприимчивости к эффектам бронходилататоров были причинами противоречий в интерпретации и классификации обратимости обструкции.

В исследовании UPLIFT спирометрия проводилась с использованием идентичного оборудования и программного обеспечения, данные передавались дистанционно в течение 24 ч для централизованного контроля качества. Информация по качеству проведения спирометрических исследований была опубликована в открытых источниках [7].

Ответ ОФВ<sub>1</sub> на ингаляцию бронходилататоров короткого действия оценивался с применением трех альтернативных критериев положительного теста на обратимость, опубликованных на сегодняшний день: прирост >12% и >200 мл [8–10], прирост >15% от исходного показателя [11, 12], прирост >10% от должных величин [13–15].

Следует отметить, что это было одно из первых исследований у больных ХОБЛ, в котором в таких масштабах была опробована новая методология бронходилатационного теста – максимизация бронходилатации (рис. 3). Она заключалась в том, что после проведения исходной спирометрии пациент ингалировал 80 мкг ипратропия, а через 60 мин пациент получал 4 ингаляционные дозы салбутамола – 400 мкг. Через 30 мин после ингаляции салбутамола (т.е. через 90 мин после ингаляции ипратропия) проводилась повторная спирометрия. В результате использования такой схемы теста на обратимость был получен значительный прирост ОФВ<sub>1</sub> (23,6%) и других спирометрических показателей в ответ на ингаляцию бронходилататоров (рис. 4) [16].

Несмотря на существенный прирост ОФВ<sub>1</sub>, процент пациентов с положительным ответом различался в зависимости от того, какие критерии обратимости были использованы. В исследуемой когорте 65,6% пациентов достигли

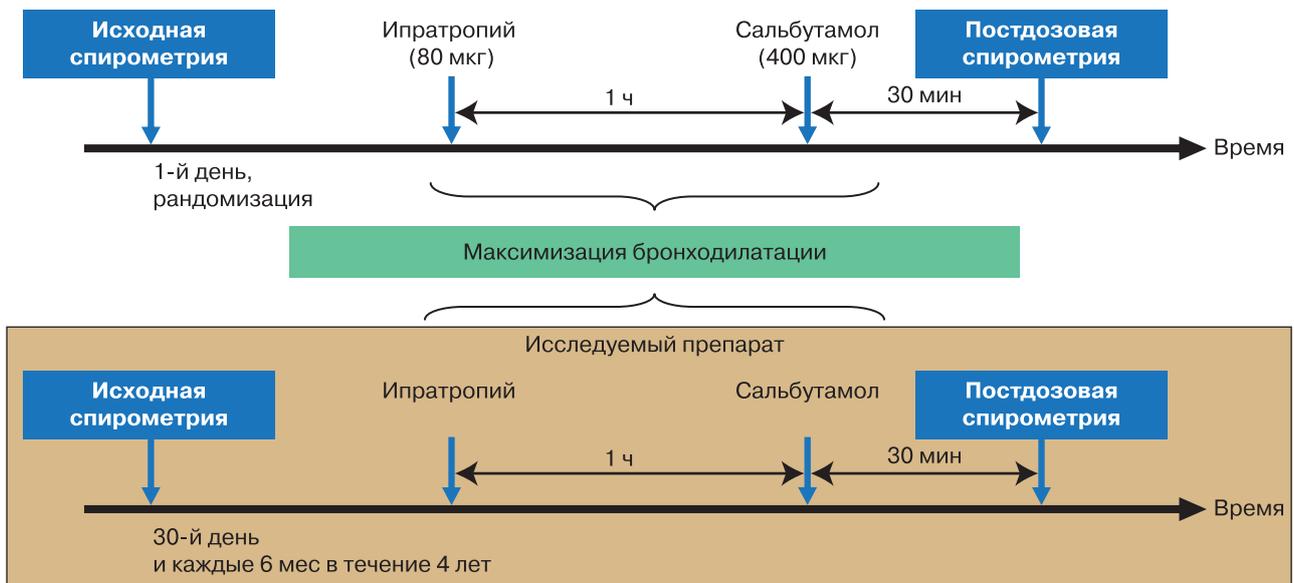


Рис. 3. Схема проведения бронходилатационного теста (максимизация бронходилатации).

критерия  $>15\%$  прироста  $ОФВ_1$ ,  $53,9\%$  – наиболее часто используемого критерия – прироста  $>12\%$  и  $>200$  мл. Феномен парадоксального бронхоспазма (снижение  $ОФВ_1$   $>12\%$  и  $>200$  мл) отмечался очень редко ( $0,24\%$  случаев).

Результаты исследования UPLIFT позволили получить принципиально новые данные по распространенности и природе обратимой обструкции у больных ХОБЛ. Один из важнейших выводов состоит в том, что выраженность и распространенность бронходилатационного ответа у исследуемой популяции выше, чем ожидалось. Эти данные заставляют по-новому оценить фактор обратимости обструкции при ХОБЛ и значимость бронходилатационного теста для дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ.

*Стереотип № 4: “Никакая фармакотерапия не способна влиять на прогрессирование ХОБЛ и модифицировать течение заболевания”.*

В ключевых положениях GOLD (2008 г.) указывается, что “никакой из существующих лекарственных препаратов при длительном применении не может замедлять прогрессирующее снижение функции легких при ХОБЛ (уровень доказательности А)” [1], т.е. ни одно терапевтическое вмешательство не доказало своей эффективности в отношении повышенной скорости снижения легочной функции, являющейся кардинальным признаком естественного течения ХОБЛ. Отрицательная динамика функции легких, обычно измеряемая по скорости снижения  $ОФВ_1$ , отмечается и в норме. У здоровых людей после достижения 25-летнего возраста скорость снижения  $ОФВ_1$  составляет  $25-40$  мл/год, а у больных ХОБЛ –  $40-80$  мл/год [17].

В исследовании UPLIFT в группе тиотропия отмечались более высокие показатели предбронходилатационного  $ОФВ_1$ , и разница по сравнению с группой плацебо в различных временных точках колебалась от  $87$  до  $103$  мл (рис. 5). Однако скорость падения легочной функции (угол наклона

кривых) была примерно одинаковой в группе тиотропия и группе плацебо. При этом показатели  $ОФВ_1$  в группе тиотропия, увеличившись на 30-й день, снижаются до исходного уровня лишь по окончании 48-месячного лечебного периода. Таким образом, у пациентов фактически наблюдается 4-летний перерыв в процессе неуклонного снижения легочной функции, в течение которого после начального подъема показатели так и не снижаются ниже исходного уровня, а лишь возвращаются к нему. Похожая динамика характерна и для постбронходилатационного  $ОФВ_1$  в течение 4 лет: угол наклона кривых, а значит и скорость снижения  $ОФВ_1$  в группах достоверно не отличались.

Очевидно, что в условиях, когда в качестве сопутствующего лечения разрешена практически любая фармакотерапия и большое количество пациентов в обеих группах принимали ИГКС и  $\beta_2$ -агонисты ДД, терапевтический эф-

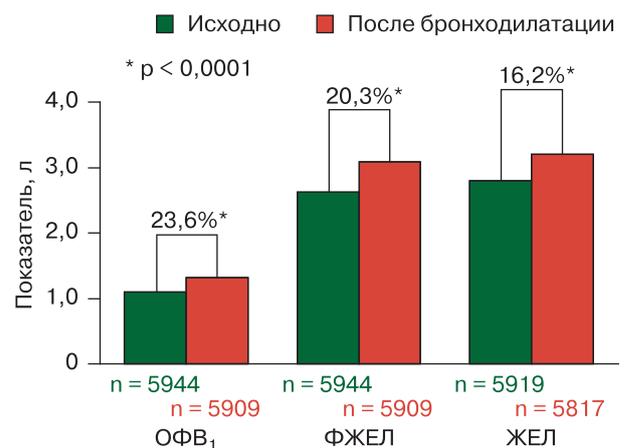
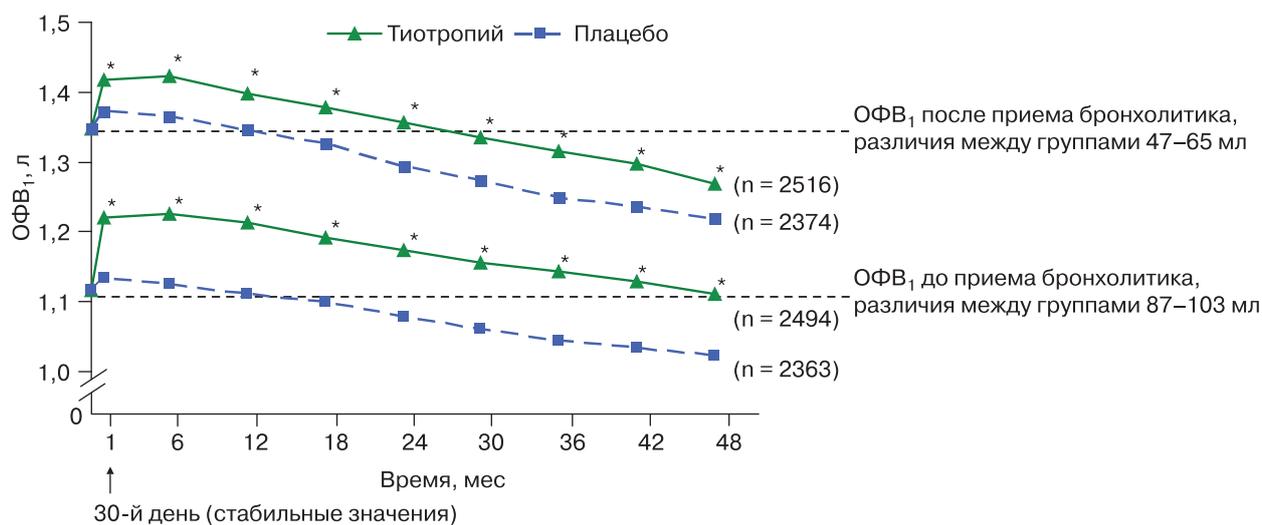


Рис. 4. Спирометрические показатели исходно и после бронходилатации (через 90 мин после ингаляции ипратропия и через 30 мин после ингаляции сальбутамола). ЖЕЛ – жизненная емкость легких.



**Рис. 5.** Динамика ОФВ<sub>1</sub> до и после применения бронхолитиков (\* –  $p < 0,0001$  по сравнению с группой плацебо). В анализ были включены пациенты, у которых через 30 дней были приемлемыми не менее трех результатов спирометрии.

фekt исследуемого препарата может быть замаскирован. В связи с этим интересным представлялся субпопуляционный анализ данных тех пациентов, которые не получали ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД исходно и во время проведения исследования (табл. 3). У этих пациентов скорость снижения предбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> в группах отличалась статистически недостоверно, в то время как постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> в группах тиотропия и плацебо демонстрировал статистически значимые различия.

В исследовании, где были разрешены любые изменения терапии в ходе лечебного периода, возможно, что некоторые из пациентов, исходно не принимавших ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД, стали их принимать в ходе исследования. В то же время часть больных, получавших терапию ИГКС/ $\beta_2$ -агонистами ДД, могла отказаться от этого лечения. В связи с этим весь лечебный период для каждого из пациентов был разделен на 6-месячные сегменты, во время которых пациент принимал либо не принимал эти препараты. Если суммировать данные по всем сегментам, во время которых пациенты принимали ИГКС или  $\beta_2$ -агонисты ДД, то не наблюдается статистически значимых различий между группами по скорости снижения как предбронходи-

латационного, так и постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> (табл. 4). Однако анализ данных тех сегментов времени, в течение которых пациенты не принимали ИГКС/ $\beta_2$ -агонисты ДД, показывает статистически достоверное различие между группами тиотропия и плацебо по скорости снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,008$ ). Таким образом, апостериорный анализ позволил оценить “чистый” эффект терапии тиотропием и выявить значимое положительное влияние этого препарата на скорость снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub>.

Принципиальное значение имеет субпопуляционный анализ данных пациентов со II стадией ХОБЛ. Это достаточно ранняя стадия заболевания, и анализ полученных данных может дать ответ на вопрос о том, как рано следует начинать терапию и является ли она более эффективной при раннем начале. То, что достоверные данные о влиянии тиотропия на темпы снижения легочной функции получены именно при II стадии ХОБЛ (табл. 5 и 6), а скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> максимальна именно при этой стадии заболевания, служит серьезным аргументом в пользу раннего начала терапии с целью модифицировать течение заболевания.

**Таблица 3.** Скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> у пациентов, не использовавших ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД

Скорость снижения ОФВ <sub>1</sub> , мл/год	Группа тиотропия	Группа плацебо	Различие (тиотропий – плацебо)	p
Предбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub>	32	38	-6	0,085
Постбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub>	39	47	-7	0,048

**Таблица 4.** Апостериорный анализ скорости снижения ОФВ<sub>1</sub> в зависимости от применения ИГКС/ $\beta_2$ -агонистов ДД

Скорость снижения ОФВ <sub>1</sub> , мл/год	Прием ИГКС/ $\beta_2$ -агонистов ДД	Группа тиотропия	Группа плацебо	p
Предбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub>	Да	29	28	0,59
	Нет	33	39	0,13
Постбронходилатационный ОФВ <sub>1</sub>	Да	40	40	0,88
	Нет	39	49	0,008

**Таблица 5.** Скорость снижения предбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> при различных стадиях ХОБЛ

Стадия ХОБЛ по GOLD	Скорость снижения ОФВ <sub>1</sub> , мл/год			р
	группа тиотропия	группа плацебо	различие (тиотропий – плацебо)	
II	35	37	-3	0,32
III	27	26	1	0,65
IV	20	9	11	0,13

**Таблица 6.** Скорость снижения постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> при различных стадиях ХОБЛ

Стадия ХОБЛ по GOLD	Скорость снижения ОФВ <sub>1</sub> , мл/год			р
	группа тиотропия	группа плацебо	различие (тиотропий – плацебо)	
II	43	49	-6	0,02
III	39	38	0	0,88
IV	32	23	9	0,24

Исследование UPLIFT не только позволило отойти от стереотипов в оценке клинических исследований и их результатов. Важным вкладом данного проекта в формирование современных представлений о ХОБЛ стало получение в условиях, близких к повседневной клинической практике, принципиально новых данных по целому ряду ключевых проблем:

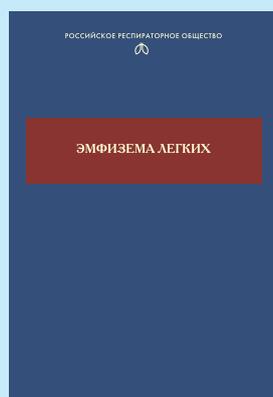
- доказательство возможности модифицировать естественное течение ХОБЛ;
- высокая распространенность обратимой обструкции при ХОБЛ и ее зависимость от методологии проведения и интерпретации бронходилатационного теста;
- доказательство эффективности и целесообразности раннего применения базисной антихолинергической терапии;

- возможность достижения устойчивого улучшения легочной функции и качества жизни, снижения риска обострений и связанных с ними госпитализаций, а также снижения летальности.

### Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2008. <http://www.goldcopd.org>
2. Cazzola M. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. P. 416.
3. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry-computerized systems used in clinical trials ([http://www.fda.gov/ora/compliance\\_ref/bimo/ffinalcct.htm](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/ffinalcct.htm)). Date last accessed: 30.03.2009.
4. Anzueto A. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2005. V. 18. P. 75.
5. Tashkin D.P. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. P. 1543.
6. Tashkin D.P. // Drug Therapy for Asthma: Research and Clinical Practice. Lung Biology in Health and Disease / Eds. J.W. Jenne, S. Murphy. N.Y.: Marcel Dekker, Inc., 1987. P. 535-613.
7. Decramer M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 178. (Meeting Abstracts, April 1, 2008). P. A145.
8. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies // Amer. Rev. Respir. Dis. 1991. V. 144. P. 1202.
9. Pellegrino R. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 26. P. 948.
10. Tashkin D., Kesten S. // Chest. 2003. V. 123. P. 1441.
11. Criteria for the assessment of reversibility in airways obstruction. Report of the Committee on Emphysema, American College of Chest Physicians // Chest. 1974. V. 65. P. 552.
12. [The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group] // Chest. 1997. V. 112. P. 1514.
13. Anthonisen N.R., Wright E.C. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1986. V. 133. P. 814.
14. Eliasson O., Degraff A.C. Jr. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1985. V. 132. P. 858.
15. Brand P.L. et al. // Thorax. 1992. V. 47. P. 429.
16. Tashkin D.P. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. P. 742.
17. Wise R.A. // Amer. J. Med. 2006. V. 119. № 10A. P. S4. ●

## Книги Издательского дома “АТМОСФЕРА”



### Эмфизема легких: Монография / Под ред. Аверьянова А.В. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Вторая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с эмфиземой легких. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, лечение. Представлено описание гетерогенных форм эмфиземы легких – у больных хронической обструктивной болезнью легких, с дефицитом α<sub>1</sub>-антитрипсина, синдромом Маклеода, в детской популяции, старческой эмфиземы. В монографии обсуждаются современные технологии хирургического лечения эмфиземы, включая трансплантацию и эндобронхиальную редукцию объема легких. 136 с., ил.

*Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.*

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)