

Влияние длительной терапии тиотропием на легочную функцию и прогноз у больных ХОБЛ

Н.А. Вознесенский, А.С. Белевский

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является неуклонно прогрессирующим заболеванием. На сегодняшний день единственным вмешательством, способным замедлить характерное для этого заболевания ускоренное снижение **объема форсированного выдоха за 1-ю секунду** (ОФВ₁), служит прекращение курения [1]. Существующие средства лекарственной терапии ХОБЛ – глюкокортикостероиды (ГКС), **антихолинергические препараты** (АХП) короткого действия и N-ацетилцистеин – не показали подобного эффекта в проспективных исследованиях [1–3].

Тиотропий (Спирива) – ингаляционный АХП длительного действия, который у больных ХОБЛ обеспечивает улучшение бронхиальной проходимости и уменьшение гиперинфляции легких длительностью не менее 24 ч. Как было показано в клинических исследованиях продолжительностью до 1 года, у пациентов с ХОБЛ лечение тиотропием улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни, а также уменьшает диспноэ и частоту обострений. Ретроспективный анализ этих данных позволил предположить, что тиотропий способен замедлять падение ОФВ₁. 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 ОФВ₁, клинические параметры и прогноз у больных ХОБЛ [4].

Дизайн исследования

Международное многоцентровое (490 центров) исследование UPLIFT было рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым с параллельными группами.

Критерии включения:

- возраст старше 40 лет;
- стаж курения ≥10 пачек-лет;
- установленный диагноз ХОБЛ среднетяжелой, тяжелой или крайне тяжелой стадии.

О такой степени тяжести болезни свидетельствовал постбронходилатационный ОФВ₁ ≤70% от должного при

отношении ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ≤0,7.

Основные критерии исключения:

- наличие бронхиальной астмы;
- обострение ХОБЛ или респираторная инфекция в течение последних 4 нед;
- резекция легких в анамнезе;
- длительная кислородотерапия;
- тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

Первичной **конечной точкой** была скорость снижения ОФВ₁ (до и после применения бронходилататоров) по сравнению с ОФВ₁ на 30-й день терапии. Вторичными конечными точками были качество жизни, обострения ХОБЛ и обусловленные ими госпитализации, а также 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 в обеих группах разрешалось использовать любые лекарственные препараты (включая β₂-агонисты короткого и длительного действия, ИГКС и теофиллины), 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 исходной спирометрии пациенты ингалировали исследуемый препарат (тиотропий или плацебо), затем 80 мкг ипратропия и через 60 мин – 400 мкг сальбутамола; спирометрию повторяли через 30 мин.

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

Николай Арнольдович Вознесенский – канд. мед. наук, зав. лабораторией ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России.

Андрей Станиславович Белевский – профессор, кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ.

Результаты

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%). Ранее 45 мес лечения вышло достоверно больше пациентов из группы плацебо (44,6%), чем из группы тиотропия (36,2%, $p < 0,001$). Большинство выбывших из исследования в обеих группах были связаны с неблагоприятными событиями.

Исходные характеристики групп достоверно не различались. Средний возраст пациентов составил 65 ± 8 лет, мужчин было 75%, курящих к началу исследования было 30%. Пребронходилатационный ОФВ₁ в среднем равнялся $1,1 \pm 0,4$ л (39% от должного), постбронходилатационный ОФВ₁ – $1,32 \pm 0,44$ л (48% от должного), средний прирост ОФВ₁ после максимальной бронходилатации составлял $23 \pm 18\%$.

По классификации GOLD II, III и IV стадии ХОБЛ были диагностированы у 46, 44 и 9% пациентов соответственно [5]. Исходный пребронходилатационный ОФВ₁ в среднем был ниже у пациентов, досрочно выбывших из исследования, чем у завершивших весь лечебный период – 37 и 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, β_2 -агонисты длительного действия – 72%, их фиксированную комбинацию – 46%.

Скорость снижения ОФВ₁ после бронходилатации была больше у пациентов, досрочно выбывших из исследования (55 ± 4 мл/год в группе тиотропия и 57 ± 4 мл/год в группе плацебо), чем у тех, кто полностью завершил лечебный период (38 ± 1 и 40 ± 1 мл/год). Между группами не выявлено достоверных различий по скорости ежегодного снижения ОФВ₁ и ФЖЕЛ (как до, так и после бронходилата-

ции) от 30-го дня лечения до окончания исследования. Скорость снижения пребронходилатационного ОФВ₁ в обеих группах составила 30 мл/год, а постбронходилатационного ОФВ₁ – 40 мл/год в группе тиотропия и 42 мл/год в группе плацебо (рис. 1).

При лечении тиотропием к 30-му дню ОФВ₁ и ФЖЕЛ достоверно выросли от исходного уровня и превышали его в дальнейшем во всех точках. По сравнению с группой плацебо в группе тиотропия ОФВ₁ до бронходилатации был больше на 87–103 мл (в разные временные интервалы), а после бронходилатации – на 47–65 мл (см. рис. 1). 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 ОФВ₁, статуса курения, возраста и пола.

Различия по скорости снижения ОФВ₁ в пользу тиотропия (40 ± 3 мл/год по сравнению с 47 ± 3 мл/год в группе плацебо, $p = 0,046$) были выявлены среди пациентов, которые не получали ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия ($n = 1554$). Среди больных, полностью завершивших исследование ($n = 3421$), медиана снижения пребронходилатационного ОФВ₁ достоверно не различалась между группами тиотропия и плацебо (15 и 17 мл/год). Однако среди 3418 пациентов с технически приемлемыми данными постбронходилатационной спирометрии отмечены достоверные различия в пользу тиотропия: медиана снижения ОФВ₁ после бронходилатации составила 27 и 32 мл/год ($p = 0,01$).

Достоверные различия в **качестве жизни**, обусловленном 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 и более балла 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.

Терапия тиотропием была ассоциирована с достоверно большим временем до первого **обострения ХОБЛ**: медиана составила 16,7 мес, а в группе плацебо – 12,5 мес. Аналогично и время до первой госпитализации в связи с обострением было больше в группе тиотропия. Относительный риск (ОР) как обострения ХОБЛ, так и госпитализации в группе тиотропия составил 0,86 (рис. 2). 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).

По протоколу систематически собирались сведения о **летальных исходах** среди пациентов (в том числе досрочно выбывших из исследования), которые произошли

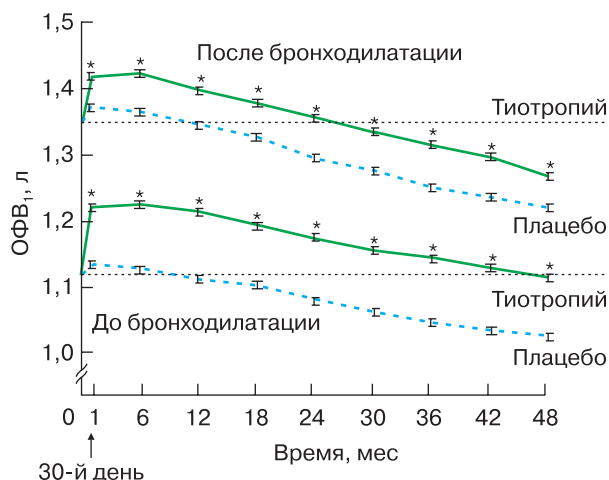


Рис. 1. Динамика пребронходилатационного и постбронходилатационного ОФВ₁ при лечении тиотропием и плацебо. * – различия между группами достоверны, $p < 0,001$.

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 (рис. 3). Относительный риск составил 0,89; 95% доверительный интервал 0,79–1,02; $p = 0,09$. Следует отметить, что за период анализа, predeterminedный 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% доверительный интервал 0,76–0,99.

Для оценки безопасности тиотропия собирались данные обо всех **неблагоприятных событиях**, произошедших за время лечебного периода и 30 дней после его окончания. НС отмечены у 92,6% пациентов в группе тиотропия и у 92,3% – в группе плацебо, в том числе серьезные НС – у 51,6 и 50,2%, а фатальные НС – у 12,8 и 13,7% (достоверное снижение риска в группе тиотропия).

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; различия достоверны), пневмония – у 14,5 и 13,9% (различия недостоверны). Дыхательная недостаточность развилась у 88 больных, получавших тиотропий, и у 120 человек, принимавших плацебо (ОР 0,67; различия достоверны).

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, инфаркта миокарда – 0,71, обострения ХОБЛ – 0,84, дыхательной недостаточности – 0,69 (все различия достоверны). Таким образом, суммарный риск серьезных осложнений со стороны легких и сердечно-сосудистой системы при использовании тиотропия был достоверно ниже на 16%.

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 ОФВ₁. Эти положительные изменения тем более важны, что в группе сравнения пациенты получали современную респираторную терапию, в том числе β_2 -агонисты длительного действия и ИГКС.

Необходимо отметить, что в исследовании UPLIFT снижение ОФВ₁ происходило существенно медленнее (ОФВ₁ до бронходилатации – в среднем на 30 мл/год, ОФВ₁ после бронходилатации – на 41 мл/год), чем в других проспективных исследованиях (BRONCUS, Lung Health

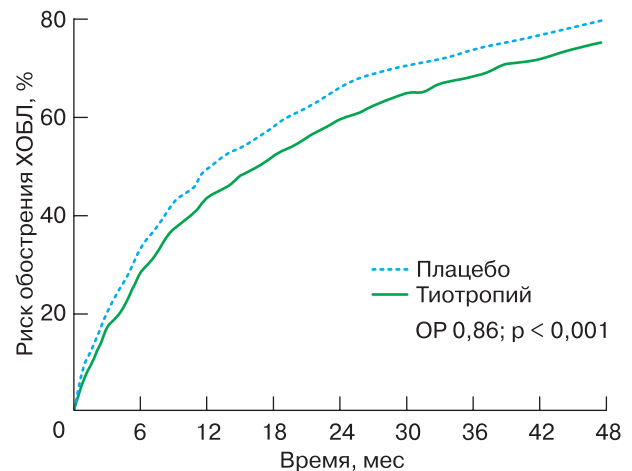


Рис. 2. Риск обострения ХОБЛ при лечении тиотропием и плацебо (кривые Каплана-Мейера).

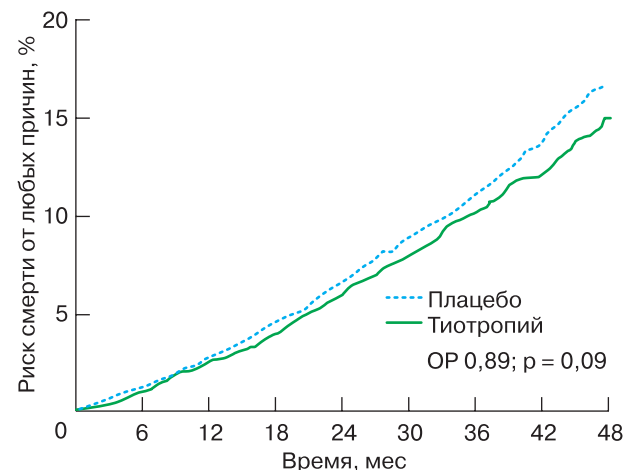


Рис. 3. Риск смерти от любых причин у больных ХОБЛ при лечении тиотропием и плацебо (кривые Каплана-Мейера).

Study II, EUROSCOP, ISOLDE), где этот показатель снижался на 44–57 мл/год в группах активной терапии и на 47–69 мл/год – в группах плацебо [3, 6–8]. Существует несколько возможных объяснений этому факту. Во-первых, в исследовании UPLIFT пациенты обеих групп получали активную лекарственную терапию, включавшую в том числе ИГКС и бронходилататоры длительного действия, а также им проводилось агрессивное лечение обострений ХОБЛ. Во-вторых, низкая скорость падения ОФВ₁ 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 ОФВ₁ была сопоставима с таковой у здоровых некурящих людей или бывших курильщиков с легкой/среднетяжелой ХОБЛ.

Отсутствие достоверных различий между группами по скорости снижения ОФВ₁ может объясняться как отсутствием влияния тиотропия на этот параметр, так и другими причинами. Не исключено, что стандартная комплексная терапия ХОБЛ тормозит падение легочной функции, и усилить этот эффект смогут только вмешательства иного уровня (например, стимулирующие репаративные процессы в легких). Подтверждать это предположение могут обнаруженные различия по скорости снижения ОФВ₁ в пользу тиотропия среди пациентов, не получавших ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия. Надо 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 ОФВ₁ 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 сальбутамола и ипратропия. Улучшению функциональных легочных показателей соответствовала положительная клиническая динамика: улучшение качества жизни, снижение частоты обострений и увеличение времени до первого обострения по сравнению с плацебо.

Важным результатом исследования стало обнаруженное положительное влияние тиотропия на прогноз у боль-

ных ХОБЛ. Это выражалось не только в снижении риска обострений ХОБЛ и дыхательной недостаточности, но также в уменьшении риска сердечно-сосудистых неблагоприятных событий и общей летальности.

Заключение

В исследовании UPLIFT было продемонстрировано, что, несмотря на отсутствие достоверного влияния на скорость снижения ОФВ₁, длительное лечение тиотропием (Спиривой) у больных ХОБЛ сопровождается выраженным улучшением легочной функции, которое поддерживается в течение 4 лет терапии и сопровождается улучшением качества жизни и снижением риска обострений. Кроме того, терапия тиотропием приводит к уменьшению риска осложнений со стороны респираторной и сердечно-сосудистой систем, что ассоциировано со снижением смертности от всех причин.

Список литературы

1. Anthonisen N.R. et al. // JAMA. 1994. V. 272. P. 1497.
2. Soriano J.B. et al. // Chest. 2007. V. 131. P. 682.
3. Decramer M. et al. // Lancet. 2005. V. 365. P. 1552.
4. Tashkin D.P. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. P. 1543.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2006 // www.goldcopd.com
6. The Lung Health Study Research Group // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 1902.
7. Pauwels R.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1999. V. 340. P. 1948.
8. Burge P.S. et al. // Br. Med. J. 2000. V. 320. P. 1297. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” — 60 руб., на один номер — 30 руб.
Подписной индекс 20832.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” — 80 руб., на один номер — 40 руб.
Подписной индекс 81610.