

Влияние тиотропия на риск смертности при ХОБЛ

О.Н. Бродская

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) **хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)** в 2004 г. была четвертой среди всех причин летальных исходов (от этого заболевания в мире умерло более 3 млн. человек), и согласно прогнозам к 2020 г. ХОБЛ станет третьей по частоте причиной смертности во всем мире. У большинства пациентов с ХОБЛ имеются также сердечно-сосудистые и другие сопутствующие заболевания, и эти пациенты умирают не только от ХОБЛ, но и с ХОБЛ как сопутствующим заболеванием. Таким образом, летальность пациентов с ХОБЛ складывается из летальности непосредственно от самого заболевания и из летальности вследствие сопутствующих (в первую очередь сердечно-сосудистых) заболеваний, которые патогенетически связаны с ХОБЛ или могут усугубляться под действием лекарственных препаратов, используемых для лечения ХОБЛ. Соответственно, и меры, направленные на снижение летальности от ХОБЛ, могут быть реализованы двумя путями – снижением летальности непосредственно от самого заболевания и уменьшением риска нежелательных эффектов медикаментозной терапии.

В настоящее время известно несколько **предикторов выживаемости** при ХОБЛ: выраженность бронхиальной обструкции, гипоксемии, гиперинфляции легких, а также толерантность к физическим нагрузкам, индекс BODE, наличие анемии или кахексии [1]. Некоторые меры, противодействующие этим факторам риска (кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких, хирургическая редукция легочных объемов), увеличивают выживаемость пациентов с ХОБЛ [2–5]. Доказано, что прекращение курения увеличивает продолжительность жизни больных ХОБЛ [6]. Однако на протяжении длительного времени не было доказательств влияния лекарственных препаратов на выживаемость пациентов с ХОБЛ. В какой-то мере можно считать исключением исследование TORCH, в котором комбинация ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) и β_2 -агониста длительного действия (ДД) способствовала уменьшению риска смертности, однако эта тенденция не достигала статистической значимости [7].

Ситуация изменилась после внедрения в 2002 г. в клиническую практику антихолинергического препарата **тиотропия**. Первоначальным показанием к назначению тиотропия была поддерживающая терапия у пациентов с

ХОБЛ. Результаты исследований привели к изменению инструкции по применению препарата, и в число показаний была включена профилактика обострений ХОБЛ. Однако тиотропий не только обладает модифицирующим влиянием на течение ХОБЛ в контексте профилактики обострений, но и способствует улучшению выживаемости пациентов с ХОБЛ.

Самое масштабное и продолжительное исследование тиотропия **UPLIFT** (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) [8] в качестве первичной конечной точки рассматривало влияние данного препарата на ежегодное снижение **объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)**. Хотя достоверных доказательств влияния тиотропия на первичную конечную точку получено не было, но при вторичном анализе данных исследования было обнаружено, что тиотропий снижает летальность от всех причин у пациентов с ХОБЛ.

Критериями включения в рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование UPLIFT служили: наличие диагноза ХОБЛ, возраст старше 40 лет, стаж курения не менее 10 пачек-лет, ОФВ₁ после применения бронхолитика <70% от должного и отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких <0,7. После рандомизации пациенты приходили в клинику через 1 мес, а затем каждые 3 мес на протяжении 4 лет. Участники исследования получали 18 мкг тиотропия 1 раз в сутки или плацебо в течение 1440 дней; разрешалось применение любых других препаратов для лечения ХОБЛ за исключением антихолинергических. В 1440-й день прием исследуемого препарата прекращался и пациентам рекомендовали прием ипратропия по 40 мкг 4 раза в день в течение 30 дней, после чего пациенты приходили на заключительный визит.

Информация о летальных исходах собиралась на основании стандартных сообщений о нежелательных явлениях, а для преждевременно выбывших из исследования пациентов заполнялось извещение о том, что пациент был жив на определенную дату. Из-за естественных для 4-летнего протокола сдвигов в графике визитов в реальности заключительный визит приходился на 1350–1492-й день.

К оценке летальности было применено два подхода: вариант А – от начала протокола до дня, в который согласно протоколу следовало принять последнюю дозу препарата (1440-й день), вариант В – от начала протокола до 30-го дня после даты, когда следовало принять последнюю дозу препарата (1470-й день).

Ольга Наумовна Бродская – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России.

В исследовании участвовало 490 исследовательских центров из 37 стран, в него было включено 5993 пациента (3006 – в группу плацебо и 2987 – в группу тиотропия). Средний возраст составил 65 лет, постбронходилатационный ОФВ₁ – 48% от должного.

Летальность у всех включенных в исследование пациентов от его начала до 1440-го дня (вариант анализа А) составила в группе тиотропия 14,4%, а в группе плацебо – 16,3%, отношение шансов (ОШ) 0,87. Различия в летальности между группами в период от старта исследования до 1470-го дня (вариант анализа В) не достигло статистической значимости. Влияние тиотропия на риск летальных исходов сохранялось при анализе в подгруппах, разделенных по возрасту, полу, стадии ХОБЛ и в зависимости от приема β_2 -агонистов, ИГКС и комбинаций ИГКС/ β_2 -агонист ДД. Исключением был статус курения: ОШ смерти при приеме тиотропия для бывших курильщиков равнялось 0,82, а для продолжающих курить – 1,09. Вероятно, активное курение нивелирует протективный эффект тиотропия.

Суммируя информацию, полученную в исследовании UPLIFT, можно сделать вывод о том, что тиотропий улучшает выживаемость пациентов с ХОБЛ по сравнению с плацебо, однако выраженность этого эффекта снижается после отмены препарата.

В недавно проведенном метаанализе [9] были обобщены результаты 30 исследований (суммарно 19545 пациентов), посвященных сравнению тиотропия и плацебо при ХОБЛ. В работе было показано, что тиотропий достоверно снижает летальность больных ХОБЛ по сравнению с плацебо: частота летальных исходов на 100 человеко-лет терапии в группе тиотропия составила 3,44, в группе плацебо – 4,1.

В исследовании, проведенном в Канаде, тиотропий сравнивался с β_2 -агонистами ДД по влиянию на летальность от всех причин [10]. В исследование включались пациенты старше 65 лет, выписанные из клиник с диагнозом ХОБЛ. Продолжительность наблюдения составила 180 дней после выписки, всего было включено 7218 пациентов, из которых 1046 умерло за период наблюдения. Вероятность смерти пациентов, получавших тиотропий, оказалась на 20% меньше, чем пациентов, принимавших β_2 -агонисты ДД (ОШ 0,8).

В реальной клинической практике пациент обычно принимает одновременно несколько лекарственных препаратов. Проведенное в США исследование [11] позволило изучить вклад тиотропия в выживаемость больных ХОБЛ при сочетанном применении с другими препаратами. Изучавшаяся популяция состояла из двух когорт пациентов, наблюдавшихся в системе Департамента по делам ветеранов США. В когорту исторического контроля было включено 38850 больных ХОБЛ, которым была недавно назначена комбинация ИГКС/ β_2 -агонист ДД (включение проводилось с 1 октября 2002 г. по 30 сентября 2003 г.). Тиотропий был разрешен к применению в США в 2004 г., и поэтому в когорту пациентов, у которых терапия включала этот препарат, было набрано 3240 человек (включение в эту группу

проходило с 1 октября 2004 г. по 31 марта 2006 г.). Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 547 дней или до момента смерти. Риск летальности у пациентов с ХОБЛ при терапии комбинацией ИГКС/ β_2 -агонист ДД был принят за единицу. Терапия тиотропием в сочетании с комбинацией ИГКС/ β_2 -агонист ДД приводила к уменьшению риска смерти на 40% (ОШ 0,60). Другие режимы терапии, не содержащие тиотропий, увеличивали ОШ летального исхода (ИГКС + ипратропий – 1,81, ипратропий + β_2 -агонист ДД – 1,27, ипратропий + β_2 -агонист ДД + ИГКС – 1,20). Результаты данного исследования согласуются с информацией, полученной в исследовании UPLIFT и в исследовании TORCH (в котором комбинация ИГКС/ β_2 -агонист ДД имела тенденцию снижать риск смерти). Вероятно, комбинация тиотропий + ИГКС + β_2 -агонист ДД является наиболее эффективной на сегодняшний день в отношении снижения летальности.

Влияние препарата на выживаемость складывается не только из его эффективности для лечения заболевания, но и из **профиля безопасности**. Исторически нежелательные эффекты антихолинергических препаратов ассоциируются с сердечно-сосудистыми осложнениями [12]. В опубликованном в 2006 г. метаанализе были суммированы данные 19 рандомизированных исследований, посвященных сравнению тиотропия и плацебо. Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при приеме тиотропия составил 0,57 по сравнению с плацебо [13].

В 2008 г. Singh S. et al. был опубликован метаанализ, выявивший увеличенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта при применении антихолинергических препаратов [14]. Однако эта работа содержит много методологических погрешностей, прежде всего включение в метаанализ сравнений как с плацебо, так и с активным контролем [13]. Данные опубликованного вскоре исследования UPLIFT [8] не подтвердили увеличения риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений при приеме тиотропия по сравнению с плацебо (ОШ 0,86). Впоследствии Oba Y. et al. [15] провели метаанализ данных исследований UPLIFT и Singh S. et al., где были учтены методологические ошибки последней работы. Риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти не был повышен при приеме тиотропия по сравнению с плацебо (ОШ 1,0).

В последнем метаанализе, опубликованном в журнале Chest в 2010 г., показано, что тиотропий не только не имеет неблагоприятного профиля сердечно-сосудистой безопасности, но и способствует снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Частота летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний в группе тиотропия составила 0,91 на 100 человеко-лет против 1,24 в группе плацебо.

В настоящее время происходят изменения в понимании ХОБЛ, которая начинает рассматриваться как болезнь, поддающаяся лечению. Немало этому способствуют исследования тиотропия при лечении ХОБЛ, приносящие всё

более обнадеживающие результаты. Применение тиотропия в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами ассоциировано со снижением общей летальности у больных ХОБЛ и не приводит к увеличению риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Celli B.R. et al. // Respir. Med. 2008. V. 102. Suppl. 1. P. S27.
2. Consensus conference report // Chest. 1999. V. 116. P. 521.
3. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group // Ann. Intern. Med. 1980. V. 3. P. 391.
4. Medical Research Council Working Party // Lancet. 1981. V. 1. P. 681.
5. National Emphysema Treatment Trial Research Group // N. Engl. J. Med. 2003. V. 348. P. 2059.
6. Anthonisen N.R. et al. // JAMA. 1994. V. 272. P. 1497.
7. Calverley P.M. et al.; TORCH investigators // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. № 8. P. 775.
8. Celli B. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. V. 180. P. 948.
9. Celli B. et al. // Chest. 2010. V. 137. P. 20.
10. Gershon A.S. et al. // COPD. 2008. V. 5. № 4. P. 229.
11. Lee T.A. et al. // Arch. Intern. Med. 2009. V. 169. № 15. P. 1403.
12. Hilleman D. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2009. V. 4. P. 253.
13. Kesten S. et al. // Chest. 2006. V. 130. P. 1695.
14. Singh S. et al. // JAMA. 2008. V. 300. P. 1439.
15. Oba Y. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008. V. 3. P. 575. ●

Книги Издательского холдинга “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_1 -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