

Возможно ли применение тиотропия бромида в лечении больных бронхиальной астмой?

И.В. Лещенко

Бронхиальная астма (БА) независимо от тяжести является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей. Современная терапия БА направлена на устранение воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение гиперреактивности бронхов и восстановление бронхиальной проходимости. Под влиянием адекватной базисной терапии у больных БА может быть достигнута устойчивая ремиссия болезни [1]. В настоящее время принятый ранее термин “противовоспалительные средства” изменен на “средства длительного контроля” персистирующей БА. Одной из причин для этого, по-видимому, послужило отсутствие точного определения, что в действительности означает “золотой стандарт” противовоспалительной терапии при БА [2].

Созданные в последние годы препараты для лечения БА, казалось бы, предоставили возможности для полного контроля заболевания, однако на практике этого не произошло. Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что при использовании **ингаляционных глюкокортикостероидов** (ИГКС) или их комбинаций с β_2 -агонистами длительного действия положительного эффекта удается достичь лишь у 60–70% больных [3, 4]. В российском исследовании качества жизни у больных БА установлено, что чаще контролируемое течение БА достигается при легкой БА [5]. Доля больных тяжелой БА увеличивалась с возрастом, при этом во всех возрастных группах преобладали пациенты с неконтролируемым течением заболевания [5].

В связи с неудачами при применении “традиционной” комбинированной терапии ИГКС и β_2 -агонистами длительного действия и с учетом гетерогенности больных возникает необходимость в альтернативных видах лечения пациентов с неконтролируемой БА. Одна из новых возможностей для достижения адекватного контроля БА связана с назначением антихолинергического бронходилататора длительного действия **тиотропия бромида** (ТБ). Значение ТБ в лечении хронической обструктивной болезни легких доказано в многочисленных исследованиях, одним из которых является широкомасштабное 4-летнее рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое ис-

следование UPLIFT (Understanding Potential Long-term impacts on Function with Tiotropium) [6]. Вопрос об эффективности антихолинергических препаратов при БА и их роли в лечении этого заболевания остается открытым [7].

S.P. Peters et al. опубликовали результаты исследования, в котором оценивалась эффективность лечения больных неконтролируемой БА при добавлении ТБ к низкой дозе ИГКС в сравнении с эффективностью при удвоении дозы ИГКС или добавлении к ИГКС β_2 -агониста длительного действия салметерола [8]. Целью исследования являлась проверка гипотезы о превосходстве комбинации ТБ и ИГКС над удвоенной дозой ИГКС (основной показатель результативности) и подтверждение эквивалентной эффективности комбинаций ТБ + ИГКС и салметерол + ИГКС (дополнительные показатели результативности).

Материал и методы

Исследование включало 210 пациентов с неконтролируемой БА. **Критериями включения** служили: возраст ≥ 18 лет; диагноз БА, подтвержденный положительным бронходилатационным тестом; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $>40\%$ от должного, отсутствие длительного стажа курения (≤ 10 пачек-лет) и противопоказаний к назначению ТБ.

С начала вводного периода все пациенты получали беклометазона дипропионат (БДП) в дозе 80 мкг (два вдоха по 40 мкг) 2 раза в день через гидрофторалкановый дозированный аэрозольный ингалятор. Критериями включения больных в основной лечебный период являлись: $ОФВ_1 \leq 70\%$ от должного, или симптомы БА на протяжении ≥ 6 дней в неделю в течение последних 2 нед вводного периода, или использование бронхолитика по потребности ≥ 6 дней в неделю, или пробуждения из-за симптомов БА ≥ 2 ночей в неделю.

Исследование включало вводный период (4 нед), три лечебных периода по 14 нед каждый и три 2-недельных перерыва для выведения сравниваемых препаратов, в течение которых больные получали только БДП (160 мкг/сут). Всего исследование продолжалось 52 нед и включало 15 визитов к врачу:

- 1–2-й визиты во время вводного периода (4 нед, прием БДП 160 мкг/сут);
- 3–6-й визиты (5–18-я недели, прием БДП 160 мкг/сут + ТБ 18 мкг/сут + плацебо салметерола);

Игорь Викторович Лещенко – профессор курса туберкулеза и пульмонологии ФУВ Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург.

- 6–7-й визиты (19–20-я недели, прием БДП 160 мкг/сут);
- 7–10-й визиты (21–34-я недели, прием БДП 320 мкг/сут + плацебо ТБ + плацебо салметерола);
- 10–11-й визиты (35–36-я недели, прием БДП 160 мкг/сут);
- 11–14-й визиты (37–50-я недели, прием БДП 160 мкг/сут + салметерол 100 мкг/сут + плацебо ТБ);
- 14–15-й визиты (50–52-я недели, прием БДП 160 мкг/сут).

Клиническая оценка проводилась на 1-й, 4-й, 9-й и 14-й неделе в течение каждого периода лечения длительностью 14 нед. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Использование препарата оценивали при помощи электронного устройства (для БДП), счетчика для порошковых ингаляторов (для салметерола) и по расходу блистерных упаковок (для ТБ), при этом средний уровень комплайенса составил $84,1 \pm 16,2$; $92,6 \pm 12,3$ и $93,0 \pm 12,2\%$ соответственно.

В качестве **первичной конечной точки** было выбрано утреннее значение пиковой скорости выдоха (ПСВ). **Вторичные конечные точки** включали: ОФВ₁ до бронходилатации; количество дней контроля БА (дни без симптомов или дни, когда не требовалось применение бронхолитиков по потребности); симптомы БА; использование бронхолитика по потребности; обострения БА (усиление симптомов БА, требующее увеличения дозы ИГКС, применения пероральных глюкокортикостероидов или использования других препаратов); использование ресурсов здравоохранения; биомаркеры воспаления дыхательных путей (фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, содержание эозинофилов в мокроте) и результаты валидизированных вопросников, включая вопросник по контролю БА [9, 10], индекс полезности для симптомов БА [11] и вопросник по качеству жизни при БА [12], а также анализ ответа пациентов на исследуемые препараты в монотерапии и в комбинации [13, 14].

Результаты исследования

Основной показатель результативности

У пациентов, получавших ТБ в сочетании с БДП 160 мкг/сут, утренние значения ПСВ на 25,8 л/мин превышали таковые у пациентов, получавших дозу БДП 320 мкг/сут ($p < 0,001$). Сходные результаты, достоверно свидетельствующие о превосходстве ТБ над удвоением дозы БДП, были получены и для вечерних значений ПСВ (различие 35,3 л/мин), доли дней контроля БА (различие на 7,9%), ОФВ₁ до бронходилатации и после теста с салбутамолом, оценки дневных симптомов и оценки по вопроснику по контролю БА (табл. 2).

Дополнительные показатели результативности

По влиянию на утренние значения ПСВ статистически значимых различий **между ТБ и салметеролом** выявлено

Таблица 1. Исходные характеристики группы

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, %	32,9/66,1
Наличие положительных кожных аллергопроб, %	87,5
Возраст, годы	$42,2 \pm 12,3$
Длительность БА, годы	$26,1 \pm 14,1$
Индекс массы тела, кг/м ²	$31,4 \pm 8,8$
ОФВ ₁ до бронходилатации во время визита 3, л (% от должного)	$2,31 \pm 0,77$ ($71,5 \pm 14,9$)
Кoeffициент бронходилатации по ОФВ ₁ при применении салбутамола (4 вдоха) во время визита 3, %	$14,9 \pm 9,8$
Кoeffициент бронходилатации по ОФВ ₁ при применении ипратропия бромида (4 вдоха) во время визита 2, %	$12,4 \pm 9,5$
Утреннее значение ПСВ до визита 3 (среднее за 2 нед), л/мин	$377,2 \pm 117,0$
Вечернее значение ПСВ до визита 3 (среднее за 2 нед), л/мин	$383,6 \pm 119,0$
Оценка дневных симптомов до визита 3 (среднее за 2 нед)*	$0,46 \pm 0,44$
Использование салбутамола для экстренной помощи до визита 3 (среднее за 2 нед), доз в день	$1,7 \pm 2,1$
Число дней с контролируемой БА до визита 3 (среднее за 2 нед)	$3,0 \pm 4,6$ (21%)
Оценка по вопроснику по контролю БА во время визита 3**, баллы	$1,64 \pm 0,73$
Оценка по вопроснику по качеству жизни при БА во время визита 3*, баллы	$5,43 \pm 1,05$
Оценка по индексу полезности для симптомов БА во время визита 3**	$0,78 \pm 0,15$
Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе во время визита 3, ppb	$18,8 \pm 0,7$

* По шкале в баллах от 0 до 3, при этом более высокая оценка указывает на большую тяжесть симптомов.

** По шкале от 0 до 6 баллов, при этом более высокая оценка указывает на худший контроль БА; минимальное клинически значимое различие (МКЗР) составляет 0,5 балла.

* По шкале от 0 до 6 баллов, при этом более высокая оценка указывает на лучшее качество жизни; МКЗР составляет 0,5 балла.

** По шкале от 0 до 1, при этом более высокая оценка указывает на лучший контроль БА; МКЗР неизвестно, однако для разграничения для легкой/среднетяжелой и среднетяжелой/тяжелой БА предлагается использовать разницу, равную 0,3.

Обозначение: ПСВ – пиковая скорость выдоха.

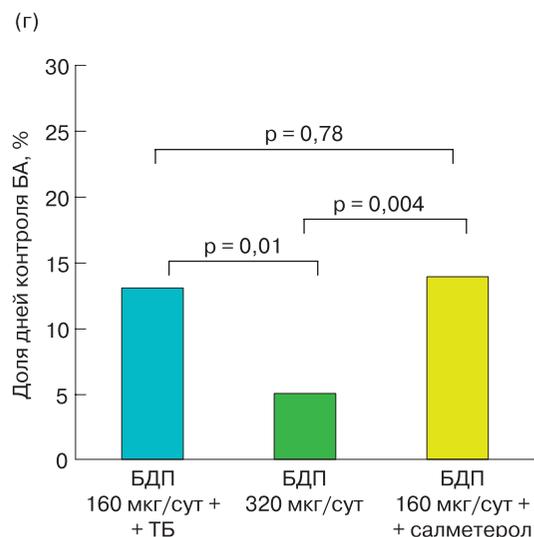
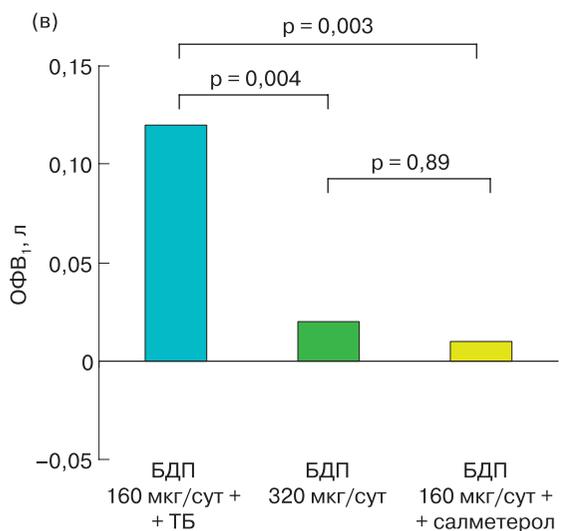
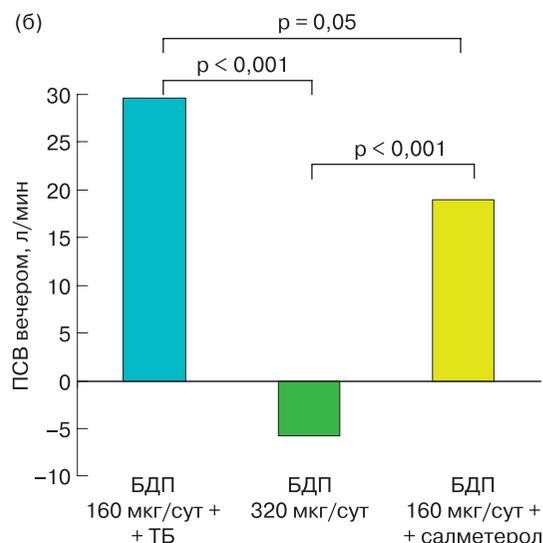
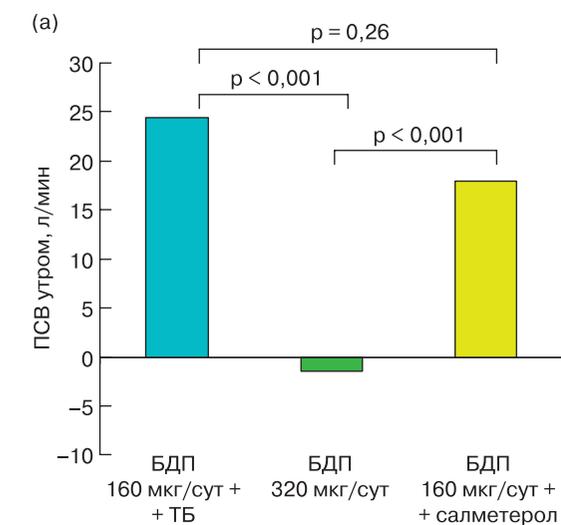
не было. Утренние значения ПСВ были на 6,4 л/мин больше у пациентов, получавших ТБ, для вечерних значений ПСВ различие составило 10,6 л/мин, другие показатели практически не различались между этими лечебными режимами (см. табл. 2). Гипотеза о меньшей эффективности была отвергнута в пользу альтернативной гипотезы о неменьшей эффективности при уровне значимости 0,025 для утренних значений ПСВ, ОФВ₁ до бронходилатации и процента дней контроля БА. Значения ОФВ₁ до бронходилатации свидетельствовали в пользу ТБ с различием на 0,11 л ($p = 0,003$). Аналогичные результаты показаны для ОФВ₁ после бронходилатации – различие составило 0,07 л ($p < 0,001$).

Таблица 2. Различия в динамике показателей по сравнению с исходными значениями у больных БА в зависимости от режима лечения

Показатель	Средние различия в динамике показателей между режимами лечения (95% доверительный интервал)					
	основной показатель результативности		дополнительные показатели результативности			
	ТБ vs двойная доза БДП	р	ТБ vs салметерол	р	салметерол vs двойная доза БДП	р
ПСВ утром, л/мин	25,8 (14,4–37,1)	<0,001	6,4 (-4,8–17,5)	0,26	19,4 (9,4–29,4)	<0,001
ПСВ вечером, л/мин	35,3 (24,6–46,0)	<0,001	10,6 (-0,1–21,3)	0,05	24,7 (15,2–34,3)	<0,001
ОФV ₁ до бронходилатации, л	0,1 (0,03–0,17)	0,004	0,11 (0,04–0,18)	0,003	0,00 (-0,08–0,07)	0,89
ОФV ₁ после бронходилатации (4 дозы сальбутамола), л	0,04 (0,01–0,08)	0,01	0,07 (0,05–0,10)	<0,001	-0,03 (-0,06–0,00)	0,06
Доля дней контроля БА, %	7,9 (1,9–14,0)	0,01	-0,9 (-7,0–5,3)	0,78	8,8 (2,8–14,8)	0,004
Дневные симптомы, баллы	-0,11 (-0,16...-0,06)	<0,001	-0,04 (-0,09–0,01)	0,10	-0,07 (-0,12...-0,02)	0,005
Вопросник по контролю БА, баллы	-0,18 (-0,34...-0,03)	0,02	0,09 (-0,04–0,23)	0,18	-0,28 (-0,41...-0,15)	<0,001

Салметерол по сравнению с удвоением дозы БДП был более эффективным (см. табл. 2) по влиянию на утренние значения ПСВ (межгрупповое различие 19,4 л/мин; $p < 0,001$),

вечерние значения ПСВ (различие 24,7 л/мин; $p < 0,001$), процент дней контроля БА, дневные симптомы, а также на оценки по вопроснику контроля БА, по индексу



Различия между режимами терапии по влиянию на динамику утренних значений ПСВ (а), вечерних значений ПСВ (б), ОФV₁ до бронходилатации (в) и доли дней контроля БА за 14-дневный период (г).

полезности для симптомов БА (различие 0,04; $p = 0,005$) и по вопроснику качества жизни при БА (различие 0,23 балла; $p = 0,002$).

Динамика по сравнению с исходным уровнем утренних и вечерних значений ПСВ, ОФВ₁ до бронходилатации и доли дней контроля БА (за 2-недельный период) показана на рисунке. По всем представленным показателям отмечалось достоверное преимущество комбинированной терапии БДП 160 мкг/сут + ТБ по сравнению с удвоенной суточной дозой БДП (320 мкг/сут), а по влиянию на ОФВ₁ до бронходилатации комбинация ТБ и БДП обладала также достоверным превосходством над комбинацией салметерола и БДП.

Следующим шагом при определении возможности применения ТБ в сочетании с БДП у больных БА была оценка эффективности комбинации ТБ с БДП в дозах 160 и 320 мкг/сут в сравнении с монотерапией БДП (320 мкг/сут) и с комбинацией салметерол + БДП в дозах 160 и 320 мкг/сут. Эффективность этих медикаментозных схем оценивали по данным двойного и тройного **ответов на лечение**. Двойной ответ определяли как положительный ответ со стороны функции легких (утренние значения ПСВ или ОФВ₁) или числа дней контроля БА при отсутствии обострений БА. Тройной ответ определялся как положительный ответ и функции легких, и числа дней контроля БА при отсутствии обострений БА.

Суммарно у 31,3% пациентов выявлен двойной ответ на все три режима лечения, тогда как у 9,4% не удалось добиться двойного ответа ни при одном из вариантов лечения. У небольшой доли пациентов (от 5,6 до 8,8%) наблюдался ответ только на один режим лечения. Двойной и тройной ответы наблюдались, соответственно, у 66,3 и 23,7% пациентов, получавших терапию с использованием ТБ; у 53,1 и 8,7% пациентов при лечении удвоенной дозой БДП; у 70,6 и 21,2% пациентов, получавших совместно с БДП салметерол.

Обострения БА развились у 9 пациентов, получавших ТБ и БДП, у 16 пациентов, получавших двойную дозу БДП, и у 5 пациентов, получавших салметерол и БДП; назначение системных глюкокортикостероидов потребовалось 7, 13 и 5 пациентам соответственно. У пациентов, получавших монотерапию БДП (320 мкг/сут), наблюдалось самое большое число незапланированных визитов к врачу в связи с симптомами БА (6 случаев, тогда как при приеме ТБ – 2, при использовании салметерола – 2), обращений в кабинет неотложной помощи (4, 2 и 1 соответственно) и осмотров, потребовавших неотложной помощи (9, 4 и 3 соответственно). Два пациента были госпитализированы в связи с БА: один пациент, получавший ТБ, и один пациент, получавший двойную дозу БДП.

Заключение

Исследование S.P. Peters et al. показало, что у пациентов с неадекватным контролем БА на фоне применения монотерапии БДП в дозе 160 мкг/сут увеличение объема терапии за счет назначения ТБ более эффективно, чем удвоение дозы ИГКС. Согласно рекомендациям GINA (2009) эффективность временного увеличения дозы ИГКС в 2 раза не доказана, и в настоящее время этот подход не рекомендуется (уровень доказательности А) [1].

В данном исследовании показано согласно установленным стандартам [15], что ТБ не менее эффективен, чем салметерол. Связанное с ТБ улучшение функции легких сопровождалось как уменьшением симптомов БА, так и увеличением доли дней контроля БА. Известно, что комбинации ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия обеспечивают лучший контроль БА, чем увеличение дозы ИГКС более чем в 2 раза [16]. Хотя эффекты ТБ и салметерола в целом были сходными, значения ОФВ₁ до бронходилатации свидетельствуют в пользу ТБ.

Для дальнейшего изучения клинической эффективности ТБ при БА необходимо дополнительное исследование, характеризующееся достаточной статистической мощностью для оценки обострений и безопасности. Приведенное в данной статье исследование может составлять клинический фундамент для более длительных и крупных когортных исследований с участием взрослых пациентов по изучению эффектов титропия бромида при его использовании для контроля БА.

Список литературы

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Workshop Report (updated 2009) // www.ginasthma.org
2. Buist A.S. // *Eur. Respir. Rev.* 1998. V. 58. P. 322.
3. Shrewsbury S. et al. // *Br. Med. J.* 2000. V. 320. № 7246. P. 1368.
4. Gibson P.G. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. V. 119. № 2. P. 344.
5. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2004.
6. Tashkin D.P. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 1543.
7. Westby M. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. V. 3. P. CD003269.
8. Peters S.P. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2010. V. 363. № 18. P. 171.
9. Juniper E.F. et al. // *Eur. Respir. J.* 1999. V. 14. P. 902.
10. Juniper E.F. et al. // *Respir. Med.* 2005. V. 99. P. 553.
11. Revicki D.A. et al. // *Chest.* 1998. V. 114. P. 998.
12. Juniper E.F. et al. // *Eur. Respir. J.* 1999. V. 44. P. 32.
13. Szefer S.J. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. V. 115. P. 233.
14. Zeiger R.S. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. V. 117. P. 45.
15. Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials: Draft Guidance. Rockville, MD, 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf>
16. Greenstone I.R. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. V. 4. P. CD005533. ●