

Влияние длительного применения тиотропия на функцию легких у больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT

ГУ ЦНИИ туберкулеза РАМН, Москва

I.E.Stepanyan

Effect of long-term treatment with tiotropium bromide on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (the UPLIFT trial)

Многолетнее изучение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) дало ответы на многие важные вопросы об этом массовом инвалидизирующем заболевании. Естественное течение ХОБЛ характеризуется неуклонно прогрессирующим снижением проходимости бронхов. Своевременность прекращения воздействия вредоносных причинных факторов (в первую очередь отказ от курения) и терапии позволяют замедлить прогрессирование ХОБЛ, что дало основание судить о возможности предупредить и лечить это заболевание [1]. Основными задачами лечения ХОБЛ являются: замедление снижения функции легких, уменьшение выраженности симптомов заболевания, улучшение переносимости физической нагрузки и общего состояния здоровья пациентов, предотвращение и лечение обострений и осложнений, сокращение нежелательных эффектов лечения и снижение смертности среди пациентов.

В течение прошедшего 10-летия были проведены многочисленные исследования, результаты которых были учтены при подготовке обновленных версий руководства GOLD. Ведущими препаратами в терапии ХОБЛ являются бронхорасширяющие средства длительного действия – β_2 -адреноагонисты, антихолинэргики и теофиллины, которые назначают регулярно, начиная со II стадии болезни. Предпочтение отдается ингаляционному введению лекарств, которое позволяет прицельно воздействовать на соответствующие рецепторы слизистой оболочки дыхательных путей и избежать многих нежелательных эффектов, обусловленных системным действием препаратов.

Ингаляционных длительно действующих бронхорасширяющих средств всего 3: это β_2 -адреноагонисты сальметерол и формотерол и М-холинолитик тиотропия бромид. Регулярное длительное применение любого из них пациентами с ХОБЛ позволяет добиться уменьшения симптомов болезни, улучшения проходимости дыхательных путей и общего состояния здоровья, сокращения числа и тяжести обострений, отрицательно влияющих на течение болезни. Было установлено, что тиотропий обладает рядом преимуществ перед β_2 -адреноагонистами длительно

действия: отсутствием тахифилаксии, лучшим комплаенсом пациентов, обусловленным возможностью применения препарата 1 раз в сутки [2]. Комбинированное применение бронхорасширяющих средств длительного действия из различных фармакологических групп повышало эффективность лечения пациентов с ХОБЛ [3, 4].

Противовоспалительное лечение остается слабым местом в терапии ХОБЛ – заболевания, воспалительного по своей сути. Действительно эффективными являются прекращение курения и устранение других внешних факторов риска. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в силу особенностей механизмов воспаления при ХОБЛ значительно менее эффективно, чем при бронхиальной астме (БА), и до сих пор его целесообразность вызывает споры среди экспертов. Рекомендации GOLD ограничивают показания для применения иГКС при III–IV стадиях ХОБЛ, протекающей с ежегодными обострениями. Эффективность комбинаций иГКС и β_2 -адреноагонистов длительного действия, широко применяемых при БА, у пациентов с ХОБЛ была продемонстрирована во многих исследованиях, но до сих пор признается не всеми экспертами.

Продолжительность большинства исследований, в которых решались вопросы лечения ХОБЛ, составляла 6–12 мес., а количество пациентов, участвовавших в них, не превышало 1 000. Эти исследования отвечали требованиям доказательной медицины и позволили получить достоверные результаты. Тем не менее некоторые вопросы остались нерешенными, в частности проблема влияния длительной терапии ХОБЛ на естественное течение заболевания.

Утверждение о ежегодном сокращении объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) на ≥ 50 мл у больных ХОБЛ, которое, согласно кривой Флетчера и Пето [5], достоверно превосходит этот показатель у здоровых лиц, справедливо только для больших популяций. При измерении $ОФВ_1$ у конкретного пациента индивидуальная вариабельность показателя зачастую превышает 50 мл, а определение тенденции его падения требует многолетнего мониторинга.

В последние годы были предприняты попытки более массовых и длительных исследований, в которых изучалось течение ХОБЛ под влиянием различных режимов лечения [6, 7].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) было проведено в центрах 42 стран с 2000 по 2005 гг. В нем участвовали 6 112 пациентов с ХОБЛ II–III стадий, которые были разделены на 4 группы и получали либо комбинацию сальметерола / флутиказона пропионат (50 и 500 мкг соответственно, 2 раза в день), либо оба препарата по отдельности в аналогичных дозах, либо плацебо. Основной целью работы была оценка влияния ингаляционной терапии на показатель смертности у наблюдаемых пациентов, дополнительными – динамика спирометрических показателей, частоты обострений ХОБЛ и состояния здоровья (по вопроснику Госпиталя Св. Георгия). Спирометрию повторяли каждые 24 нед. [8]. Анализ результатов обследования 5 343 пациентов был проведен после 3 лет наблюдения.

Показатель смертности от всех причин составил 12,6 % в группе комбинированного лечения, 15,2 % – в группе плацебо, 13,5 % – в результате использования сальметерола и 16 % – флутиказона пропионата. Различия между группами оказались ниже уровня достоверности ($p = 0,052$).

Средние темпы редукции ОФВ₁ в группе плацебо составили 55 мл в год, по 42 мл – у получавших сальметерол или флутиказона пропионат и 39 мл – комбинацию сальметерол / флутиказона пропионат. Показатели в группах пациентов, получавших любой вид лечения, достоверно отличались от плацебо ($p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно). Более быстрое снижение ОФВ₁ было отмечено у пациентов, не отказавшихся от курения, имевших низкий индекс массы тела, а также при частом развитии обострений ХОБЛ. Комбинированная ингаляционная терапия, по сравнению с плацебо, достоверно уменьшала показатель среднегодовой частоты обострений (1,3 и 0,85 соответственно; $p < 0,001$) и давала лучший результат при определении состояния здоровья пациентов.

В ходе исследования было установлено, что у пациентов, длительно получавших флутиказона пропионат как в комбинации с сальметеролом, так и отдельно, по сравнению с плацебо, достоверно возрастал риск развития пневмонии (19,6; 18,3 и 12,3 % соответственно; $p < 0,001$).

Таким образом, исследование TORCH показало, что длительное применение как комбинации сальметерол / флутиказона пропионат, так и компонентов этой комбинации по отдельности, в сравнении с плацебо, достоверно тормозило темпы падения проходимости дыхательных путей, сокращало частоту обострений, улучшало показатель состояния здоровья, но не уменьшало уровень смертности среди пациентов с ХОБЛ [9–11].

Дополнительный анализ результатов TORCH и сопоставление их с итогами других исследований выявили ряд методологических упущений и дали основание подвергнуть сомнению роль иГКС в лечении

пациентов с ХОБЛ, а положительные эффекты комбинированной терапии отнести на счет безусловно эффективных бронхолитиков [12]. К схожим выводам пришли и авторы другого исследования, в котором у 1 186 пациентов с ХОБЛ II–III стадий на протяжении 6 мес. сравнивали динамику спирометрических показателей, выраженности одышки, частоты обострений и параметров респираторного вопросника Госпиталя Св. Георгия под влиянием терапии сальметеролом или тиотропием с добавлением иГКС или без них [13].

Исследование UPLIFT (*Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium* – изучение возможного долгосрочного воздействия тиотропия на функцию легких) было предпринято с целью исследовать воздействие длительного лечения тиотропием на скорость снижения функции легких, состояние здоровья больных ХОБЛ, частоту развития у них обострений болезни, а главное – на естественное течение ХОБЛ. Международное (с участием 37 стран) многоцентровое рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах продолжительностью 4 года было начато в декабре 2002 г. В марте 2005 г. был завершен набор пациентов. В исследовании участвовали 5 993 человек (мужчины и женщины) старше 40 лет со стажем курения > 10 пачек / лет, у которых после применения бронходилататоров показатели ОФВ₁ и отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не превышали 70 %. Все пациенты получали терапию, которая оставалась неизменной в течение 6 нед., предшествовавших их вовлечению в исследование. В UPLIFT не включали пациентов, перенесших инфекционные заболевания органов дыхания или обострение ХОБЛ в течение 4 нед. до скрининга, больных с сопутствующей БА, перенесших резекции легкого, нуждающихся в проведении оксигенотерапии > 12 ч в сутки и с наличием других тяжелых заболеваний, которые могли повлиять на результаты исследования или на способность пациентов полноценно участвовать в нем. Исключался прием антихолинергических средств. Наличие или отсутствие обратимой обструкции после применения бронходилататоров не являлось критерием включения в исследование. Отсутствовали какие-либо ограничения лечения обострений ХОБЛ у обследуемых пациентов. После рандомизации пациентов в соотношении 1 : 1 одной половине из них дополнительно назначали тиотропий по 18 мкг 1 раз в сутки, другой – плацебо.

В качестве критериев оценки результатов лечения были приняты:

- 1) степень снижения наименьшего и пикового показателей ОФВ₁ за год;
- 2) средний уровень снижения форсированной и медленной ЖЕЛ за год;
- 3) изменение качества жизни по данным респираторного вопросника Госпиталя Св. Георгия;
- 4) частота обострений ХОБЛ;
- 5) частота госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ;

б) смертность от болезней органов дыхания и от всех причин [14].

Многочисленные проведенные ранее клинические исследования тиотропия, в которых соблюдались требования доказательной медицины, длительностью от 6 мес. до 1 года продемонстрировали, что препарат достоверно уменьшал выраженность одышки и гиперинфляцию легких, повышал переносимость физических нагрузок, улучшал функцию дыхания и состояние здоровья, снижал частоту обострений [15–19]. Было показано статистически значимое замедление скорости снижения ОФВ₁ за год лечения тиотропием по сравнению с плацебо (12 и 58 мл соответственно), установлено модифицирующее влияние раннего назначения ингаляционной терапии тиотропием на течение ХОБЛ [20, 21]. Все вышеперечисленное позволило предположить возможность замедления снижения функции легких под действием тиотропия при терапии > 1 года.

Дизайн UPLIFT был разработан с учетом методологических проблем, с которыми сталкивались авторы других долгосрочных исследований, включая определение основных целей, контроль качества и вариабельности результатов спирометрии, досрочный выход пациентов из исследования.

В качестве показателя, характеризующего основной исход в UPLIFT, был избран ОФВ₁, который оценивали при минимальном влиянии бронхоторного тонуса. Спирометрию проводили в условиях максимальной бронходилатации, которой достигали в результате одновременного применения высоких доз β₂-адреноагониста и антихолинергического препарата короткого действия. Время проведения спирометрии приходилось на пик действия обоих препаратов. Для предотвращения влияния тиотропия на результаты спирометрии 1-е измерение проводили через 30 дней после скрининга и отмены препарата, если он применялся до включения пациента в исследование, и последнее – через 30 дней после прекращения приема тиотропия, т. е. при полном его выведении из организма. Все 450 исследовательских центров были снабжены одинаковыми спирометрами, персонал прошел специальное обучение для строгого соблюдения методики исследования. Спирометрию проводили в одно и то же время суток.

Респираторный вопросник Госпиталя Св. Георгия был переведен на 27 языков, и все его версии были валидизированы.

Для предотвращения преждевременного выхода пациентов из исследования был разработан специальный стратегический план, поддерживающий интерес к исследованию у его участников на всех уровнях, включая персонал, исследователей и пациентов. Предполагаемая частота досрочного прекращения приема тиотропия в исследовании UPLIFT принята за 35 %. С учетом этого показателя определено число больных, необходимое для получения достоверных результатов.

Первые интересные результаты были получены задолго до окончания UPLIFT. У 5 756 пациентов с ХОБЛ II–IV стадий проводили острую бронхоли-

тическую пробу. Средний возраст пациентов составил 64,5 года, 75 % из них были мужчинами. Исходный показатель ОФВ₁ равнялся 1,10 л (39,3 %_{долж.}), ФЖЕЛ – 2,63 л. Максимальной бронходилатации достигали ингаляционным применением 80 мкг ипратропиума бромидом, а затем, через 1 ч, – 400 мкг салбутамола. Спирометрию проводили через 90 мин после применения ипратропиума. После бронхолитической пробы показатель ФЖЕЛ увеличился в среднем на 407 мл (20,1 %), а ОФВ₁ – на 229 мл (23,4 %), с 39,3 до 47,6 %, т. е. на 8,3 %_{долж.}. В результате оценки полученных данных по 3 различным критериям оказалось, что прирост ОФВ₁ ≥ 15 % был отмечен у 65,6 %, ≥ 12 % и ≥ 200 мл – у 53,9 % обследованных, абсолютное увеличение ОФВ₁ ≥ 10 %_{долж.} произошло в 38,6 % случаев. Доля пациентов, у которых после применения бронходилататоров повысилась ФЖЕЛ без прироста ОФВ₁, увеличивалась соответственно степени тяжести ХОБЛ. Таким образом, было установлено, что после максимальной бронходилатации у большинства пациентов с ХОБЛ II–IV стадий возможно значительное улучшение показателей функции внешнего дыхания [22].

В октябре 2008 г. появилась 1-я публикация, посвященная результатам исследования UPLIFT [23]. Наблюдение за 5 993 больными ХОБЛ показало, что на протяжении 4-летнего периода у пациентов, получавших тиотропий, абсолютный прирост показателя ОФВ₁ составил от 87 до 103 мл до применения бронходилататора и от 47 до 65 мл – после и достоверно превысил аналогичные данные в группе плацебо ($p < 0,001$). Начиная с 30-го дня наблюдения, темпы снижения ОФВ₁ в обеих группах пациентов оказались примерно одинаковыми как до, так и после использования бронходилататора. Средний абсолютный общий показатель качества жизни, по данным респираторного вопросника Госпиталя Св. Георгия, на протяжении всего исследования оставался достоверно лучшим (на 2,3–3,3 единицы; $p < 0,001$) у пациентов, получавших тиотропий, по сравнению с группой плацебо. На протяжении 4 лет и 30 дней применение тиотропиума на 14 % снижало риск развития обострений ХОБЛ ($p < 0,001$), связанных с ними госпитализаций ($p = 0,002$) и дыхательной недостаточности. При лечении тиотропием риск смертности сокращается на 16 % ($p < 0,016$). За 4 года подтвержден профиль безопасности тиотропия.

Заключение

Исследование UPLIFT показало, что 4-летнее применение тиотропия в лечении больных ХОБЛ положительно повлияло на клиническое течение заболевания, приводя к достоверному улучшению функции легких, качества жизни и сокращению обострений.

Литература

1. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23: 932–946.



Беродуал® Н

оптимальный бронхолитик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Потенцированный эффект, превосходящий по силе и продолжительности действия монокомпонентные препараты

Расширенный спектр применения, включающий бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), либо их сочетание у одного больного

Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующие вещества: ипратропия бромид 21 мкг и фенотерола 50 мкг.

**Включен
в федеральный
перечень ДЛО**



№ 1100327/07 от 14.06.2005
по форме РС/004/04

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в представительство компании "Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ":
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
info@mos.boehringer-ingenheim.com



Boehringer
Ingelheim

2. *Tashkin D.P., Cooper C.B.* The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249–251.
3. *van Noord J. A., Aumann J. L., Janssens E. et al.* Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 214–222.
4. *Rabe K.F., Timmer W., Sagriotis A., Viel K.* Comparison of a combination of tiotropium and formoterol to salmeterol and fluticasone in moderate COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (suppl. 49): 14s.
5. *Fletcher C., Peto R.* The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1: 1645–1648.
6. *Tashkin D.P.* The role of patient-centered outcomes in the course of chronic obstructive pulmonary disease: how long-term studies contribute to our understanding. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, suppl.1): 63–72.
7. *Anzueto A.* Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions. *Am. J. Med.* 2006; 119 (10, suppl. 1): 46–53.
8. *Vestbo J., TORCH Study Group.* The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 206–210.
9. *Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
10. *Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al.* Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 332–338.
11. *Rabe K.* Treating COPD – the TORCH trial, P value and the Dodo. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 851–854.
12. *Suissa S., Ernst P., Vandemheen K.L., Aaron S.D.* Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 927–933.
13. *Hodder R., Kesten S., Menjoge S., Viel K.* Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2007; 2: 157–167.
14. *Decramer M., Celli B., Tashkin D.P. et al.* Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *J. COPD* 2004; 1: 303–312.
15. *Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.A. et al.* A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
16. *Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
17. *Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al.* Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399–404.
18. *O'Donnell D., Fluge T., Gerken F. et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
19. *Dusser D., Bravo M-L., Iacono P. on behalf of the MISTRAL study group.* The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 547–555.
20. *Anzueto A., Menjoge S.S., Kesten S.* Changes in FEV₁ overtime in one year clinical trials of tiotropium in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: A280.
21. *Anzueto A.* Disease modification in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2007; 28: 609–616.
22. *Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. D. et al.* Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 742–750.
23. *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; 359: 1543–1554.

Поступила 14.10.2008
© Степанян И.Э., 2008
УДК 616.24-036.12-085.23