

Тиотропия бромид при длительном лечении хронической обструктивной болезни легких

Е.В. Мозжухина, О.В. Макарова, М.Г. Воробьева

ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой для здравоохранения из-за широкой распространенности, прогрессирующего течения, снижения трудоспособности, сокращения продолжительности жизни.

Бронходилатирующие препараты при лечении ХОБЛ назначают на длительный период – представляло значительный научный и клинический интерес оценить результат многолетнего применения тиотропия бромида в качестве монотерапии.

Международное многоцентровое исследование проводилось в течение 5 лет в 10 странах и одним из исследовательских центров была Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента РФ. Пациенты, получавшие стандартную терапию, бета-агонисты короткого и пролонгированного действия, ингаляционные кортикостероиды или комбинацию бета-агониста короткого действия и ингаляционного кортикостероида. Общее количество пациентов было разделено на две практически равные группы. В одной группе применяли тиотропия бромид в стандартной дозе, в другой – стандартную терапию. Пациенты в обеих группах получали стандартную терапию в течение всего периода исследования.

Пациенты проходили стандартизованное клиническое и лабораторное обследование, анализом функции внешнего дыхания и спирометрию. Пациенты, получавшие тиотропия бромид, показали улучшение показателей спирометрии.

В результате исследования установлено, что у пациентов, получавших тиотропия бромид, возникали обострения их продолжительность была короче и не требовала госпитализации. Качество жизни больных, получавших тиотропия бромид, улучшилось. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов было не больше, чем в группе стандартной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой для здравоохранения из-за широкой распространенности, прогрессирующего течения, снижения трудоспособности, сокращения продолжительности жизни. Патогенетическую основу ХОБЛ составляет хронический воспалительный процесс трахеобронхиального дерева, легочной паренхимы и сосудов. Заболевание характеризуется частично необратимой бронхиальной обструкцией. Обструктивные нарушения вентиляционной функции, как правило, прогрессируют и приводят к развитию диффузного пневмосклероза, обструктивной эмфиземы легких, дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и формированию хронического легочного сердца.

Главный фактор риска в 80–90% случаев ХОБЛ – курение. Курильщики имеют максимальные показатели смертности, у них быстрее развиваются необратимые обструктивные изменения вентиляционной функции легких и все клинические признаки ХОБЛ. Табакокурение является одним из наиболее коварных факторов риска в развитии ХОБЛ, так как проходит значительный период времени, иногда более десяти – пятнадцати лет, прежде чем клинические проявления ХОБЛ дадут основание человеку осознать себя больным. Одышка появляется к 40-летнему возрасту у курильщиков, и на 13–15 лет позже – у некурящих.

ХОБЛ, как правило, развивается у лиц старше 45 лет, медленно прогрессирует, и тяжелое и крайне тяжелое течение болезни обычно приходится на возраст 55–65 лет. Для этой возрастной популяции свойственна полиморбидность, и обычно ХОБЛ не является единственной болезнью для пожилого человека. Наиболее часто в старших возрастных группах ХОБЛ протекает на фоне ишемической болезни сердца с проявлениями застойной сердечной недостаточности или с аритмиями, гипертонической болезни, сахарного диабета, пиелонефритов, опухолей. Старческо-

му возрасту присущ также гиперкоагуляционный синдром, уменьшение мышечной массы, остеопения или остеопороз, а иногда различные депрессивные расстройства. Соответственно, кроме терапии по поводу ХОБЛ, эти пациенты получают коронароактивные средства, гипотензивные, мочегонные и антиаритмические препараты, сердечные гликозиды. Значительная часть пожилых людей (33–40%) употребляет седативные и снотворные препараты.

Программы лечения ХОБЛ определяются стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, частотой и тяжестью обострений, наличием дыхательной недостаточности и других осложнений, сопутствующими заболеваниями. Во всех стадиях ХОБЛ особое внимание уделяется исключению факторов риска, обучению больных, профилактическим и реабилитационным мероприятиям. Целью лечения является снижение темпов прогрессирования заболевания, ведущего к нарастанию бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности, уменьшение частоты и продолжительности обострений, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни.

Бронхорасширяющие средства являются основой симптоматической и патогенетической терапии ХОБЛ как при стабильном течении, так и при обострении. Предпочтительно их ингаляционное применение. Выбор между симпатомиметиками, холинолитиками, теофиллинами или комбинированной терапией зависит от доступности, индивидуальной эффективности и побочного действия.

При лечении лиц пожилого и старческого возраста следует считаться не только с эффективностью лекарственных средств, но и с их переносимостью. Многие бронходилататоры вызывают такие побочные эффекты, как тахикардия, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия. Препараты для перорального приема, кро-

Частота применения лекарственных средств в сравнимых группах (%)

Лекарственные средства	Тиотропий n=2986	Плацебо n=3009
Ингаляционные 2-агонисты		
Короткодействующие	68,5	68,1
Длительного действия	60,1	60,1
Кортикостероиды		
Ингаляционные	61,6	61,9
Пероральные	8,4	8,3
Производные теофиллина	28,4	28,5
Муколитики	7,4	6,9
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	3,3	3,1
Дополнительное применение кислорода	2,3	1,9

ме того, потенциально могут вызывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Принципиально при лечении ХОБЛ используются β -2 агонисты короткого (4–6 часов) действия: фенотерол и сальбутамол. Действие симпатомиметиков наступает быстро, однако для них характерен ряд системных побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему. Более предпочтительными представляются пролонгированные (12 часов действия) β -2 агонисты: формотерол и сальметерол. Следует учитывать, что с возрастом чувствительность рецепторов к симпатомиметикам снижается. Во всем мире применялся холинолитик короткого действия (6–8 часов) – ипратропия бромид и особенно широко – его комбинация с фенотеролом (беродуал).

Терапевтические возможности лечения ХОБЛ расширились с созданием ингаляционного холинолитика 24-часового действия – тиотропиума бромида. Этот препарат используется уже около 10 лет в различных странах мира, он отличается высокой комплаентностью (прием один раз в сутки). Можно было ожидать его достаточно высокую эффективность у пожилых лиц, так как чувствительность рецепторов к холинолитикам с возрастом не снижается.

Бронходилатирующие препараты при лечении ХОБЛ назначаются на продолжительные сроки, и представляло значительный научный и клинический интерес оценить результаты многомесячного применения тиотропиума бромида.

Исследование UPLIFT («Изучение возможного долгосрочного влияния на функцию легких при применении тиотропиума») представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах длительностью 4 года, в которое были включены пациенты с ХОБЛ от средней тяжести до очень тяжелого течения. Протокол и методика работы полностью соответствовали правилам GCP («Хорошей клинической практики»). В рамках данного исследования на базе ФГУ ЦКБП УД Президента РФ наблюдались и лечились 17 пациентов, которые были рандомизированы в исследование в соответствии с критериями настоящего протокола. Был изучен вопрос о том, уменьшает ли тиотропий скорость снижения ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ, и проведена оценка долгосрочных эффектов терапии тиотропиумом на клинически важные исходы: качество жизни, связанное со здоровьем, частоту обострений, частоту госпитализаций, связанных с обострениями, и смертность.

Всем больным разрешалось использовать все лекарственные препараты, влияющие на функцию легких, за исключением ингаляционных холинолитиков. Дополнительно к стандартной терапии ХОБЛ пациенты получали либо 18 мкг тиотропиума один раз в сутки при помощи ингалятора ХэндиХалер (Берингер Ингельхайм) или препарат плацебо в такой же лекарственной форме и в таком же режиме применения. Набор пациентов проводился в 490 исследовательских центрах в 37 странах. До рандомизации всем пациентам предлагалось пройти программу помощи в отказе от курения.

Набор пациентов проводился с января 2003 по март 2004 года. Из 8020 проскринированных пациентов 5993 прошли рандомизацию. Из этих пациентов 4383 (73%) завершили первые 2 года исследования, 3891 (65%) – 3 года и 3569 (60%) – 45 месяцев исследования. Средняя длительность лечения составила 1436 дней в группе ти-

отропия и 1435 дней в группе плацебо. Большой процент пациентов не завершили 45 месяцев лечения в группе плацебо (44,6%) по сравнению с группой тиотропиума (36,2%, $P < 0,001$). Большинство случаев выбывания из исследования было связано с побочными эффектами.

В соответствии с критериями включения две сравниваемые группы были полностью сопоставимы по возрасту, полу, продолжительностью периода курения, давностью и тяжестью ХОБЛ, параметрами вентиляционной функции легких. Длительная терапия ХОБЛ поразительно совпадала в обеих группах. Данные представлены в табл. 1.

Как видно из приведенных данных, все больные ХОБЛ средне-тяжелого и тяжелого течения (пациенты пожилого и старческого возраста) получали практически с одинаковой частотой все лекарственные средства, рекомендуемые Международной программой GOLD для лечения ХОБЛ. При этом половина наблюдавшихся лиц, в соответствии с протоколом исследования, дополнительно на протяжении четырех лет ежедневно применяла ингаляционно 18 мкг тиотропиума бромида.

Кроме клинического наблюдения за больными в течение 4-х лет, регулярных исследований вентиляционной функции легких и предусмотренных протоколом лабораторных исследований, качество жизни оценивалось каждые 6 месяцев по Респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия, учитывались обострения ХОБЛ и госпитализации, связанные с обострениями; частота смертельных исходов от всех причин и от осложнений.

В течение периода проведения исследования 26% пациентов прекратили курение.

Результаты и их обсуждение

Вентиляционная функция легких

Естественно, что, в силу физиологических причин, у лиц пожилого и старческого возраста (тем более у больных ХОБЛ) параметры легочной вентиляции с каждым годом снижаются. Среди 3421 пациента с исходной точки исследования и до 30 дней после 4-х летнего исследования средняя скорость снижения уровня ОФВ1, измеренных до приема бронходилататора, статистически до-

стоверно не отличалась между группой тиотропия (15 мл в год) и группой плацебо (17 мл в год) ($p = 0,25$). Однако среди 3418 пациентов, для которых были получены приемлемые результаты спирометрии после приема бронходилататора, были выявлены статистически достоверные различия в пользу тиотропия для средней скорости снижения значений ОФВ1 после приема бронходилататора (27 мл в год в группе тиотропия по сравнению с 32 мл в год в группе плацебо; $p = 0,01$).

Качество жизни, связанное со здоровьем

Достоверные различия в пользу тиотропия были выявлены во всех временных точках для среднего абсолютного изменения общей оценки по Респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия (составила от 2,3 до 3,3 единиц, $P < 0,001$), что было расценено как клинически важное изменение. Общее среднее различие между группами 2,7 (95% доверительный интервал [ДИ] от 2,0 до 3,3) в пользу тиотропия. У большего процента пациентов из группы тиотропия по сравнению с группой плацебо было выявлено улучшение общих оценок по Респираторному опроснику по сравнению с исходным уровнем через 1 год, через 2 года, через 3 года и через 4 года ($p < 0,001$ для всех сравнений).

Обострения

Применение тиотропия ассоциировалось со статистически достоверным увеличением времени до развития первого обострения, при этом в группе тиотропия средняя величина составила 16,7 месяцев, а в группе плацебо – 12,5 месяцев.

Применение тиотропия также ассоциировалось со значительным увеличением времени до первой госпита-

лизации, связанной с обострением. Госпитализированы в связи с обострениями были меньше 50% пациентов. Применение тиотропия также было связано со снижением среднего числа обострений на 14% ($p < 0,001$). Кроме того, продолжительность обострений ХОБЛ в течение года у пациентов, получавших тиотропий, была значительно ($p = 0,001$) ниже.

Побочные эффекты

Безопасность контролировали путем регистрации сообщений о побочных эффектах, серьезных побочных эффектах и фатальных исходах, которые были зарегистрированы во время приема пациентами исследуемого препарата (включая последний день приема препарата, информация была получена для 92,5% пациентов из группы тиотропия и для 92,3% пациентов в группе плацебо).

Частота развития таких серьезных побочных эффектов, как застойная сердечная недостаточность, обострения ХОБЛ, прогрессирования дыхательной недостаточности, была ниже в группе тиотропия по сравнению с группой плацебо. Частота других побочных эффектов в сравниваемых группах была практически одинаковой.

Таким образом, длительное 4-годичное применение тиотропия у больных пожилого и старческого возраста, страдающих ХОБЛ средне-тяжелого и тяжелого течения, приводит к уменьшению числа обострений, сокращению их продолжительности, уменьшает потребность в госпитализациях и, в конечном итоге, улучшает качество жизни и активность.