

А.Д.Комлев, А.И.Кузяев, В.Е.Кузенкова, Г.М.Ласкин, Л.Г.Соболева, М.В.Колосова

Опыт применения тиотропия бромид (Спирива) в течение 12 месяцев у больных хронической обструктивной болезнью легких

Отдел клинической пульмонологии и аллергологии ВЦЭРМ МЧС России, г. Санкт-Петербург

A.D.Komlev, A.I.Kuzyaev, V.E.Kuzenkova, G.M.Laskin, L.G.Soboleva, M.V.Kolosova

Experience of 12-month treatment of patients with chronic obstructive lung disease with tiotropium bromide (Spiriva)

Summary

Forty-two COPD patients have received basic therapy with tiotropium bromide for one year. Monitoring of their status used body plethysmography, lung diffusing capacity test and assessment of quality of life. The study proved the ability of the drug to slow down the progression of the obstructive syndrome in COPD patients and to improve airflow parameters due to diminishing the airway resistance on expiration. Besides that, Spiriva was firstly shown to improve the lung diffusing capacity significantly; that can reduce the severity of chronic respiratory failure and as a result improve quality of life of COPD patients.

Резюме

У 42 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в течение одного года проводилась непрерывная базисная терапия тиотропием бромид (Спирива). Динамическое наблюдение за больными осуществлялось с помощью бодиплетизмографии, определения диффузионной способности легких, оценки качества жизни. Исследование подтвердило способность данного препарата тормозить прогрессирование обструктивного синдрома и улучшать бронхиальную проходимость, вследствие уменьшения сопротивления дыхательных путей на выдохе. Кроме того, впервые была доказана способность Спиривы достоверно улучшать диффузионную способность легких, что приводит к уменьшению выраженности хронической дыхательной недостаточности и, в конечном итоге, улучшает качество жизни больных ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь одной из важнейших причин болезненности и смертности населения во всем мире, характеризуется постоянным прогрессированием функционально-морфологических изменений во всей дыхательной системе. Клинически прогрессирование болезни проявляется усилением одышки, кашля, снижением толерантности к физической нагрузке, ухудшением показателей вентиляционной способности легких, прогрессированием хронической дыхательной недостаточности. Все это значительно снижает качество жизни пациентов и сокращает ее продолжительность. На сегодняшний день оптимизация и совершенствование базисной терапии больных ХОБЛ является приоритетной задачей здравоохранения [1].

Отличительной чертой ХОБЛ является то, что ни одно из лекарств в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких (GOLD, 2003). В последние годы, появившиеся на рынке новые лекарственные формы позволяют надеяться на то, что нигилистические взгляды на бесперспективность лечения больных ХОБЛ будут опровергнуты.

В особом ряду в качестве патогенетической терапии в период стабильного течения ХОБЛ стоят М-холинолитики. Среди них в настоящее время особое

внимание уделяется тиотропию бромид (Спирива®; Boehringer Ingelheim).

Спирива обладает селективностью с преобладающим воздействием на М₁- и М₃-рецепторы [2–4], что обуславливает продолжительную блокаду холинергической бронхоконстрикции. Парасимпатическая нервная система играет важную роль в автономном управлении реакцией бронхов, и как полагают, является в значительной степени ответственной в поддержании бронхомоторного тонуса при ХОБЛ [5–8]. Как известно, антихолинергические препараты использовались как бронходилататоры в течение столетия, однако побочные эффекты ограничивали их терапевтическую ценность. Разработка и внедрение ипритропия бромид, чьи структурные особенности ограничили его поглощение и системные эффекты, позволили минимизировать общее побочное действие, характерное для препаратов атропинового ряда. В течение прошлых двух десятилетий ипритропия бромид проявил себя как эффективное бронхолитическое средство при ХОБЛ [2–4]. В последние годы открытием тиотропия бромид была достигнута другая важная веха в создании и применении антихолинергических бронходилататоров [9–11]. Как и ипритропий, тиотропий отличается от атропина положительно заряженной структурой четвертичного аммония, которая ответственна за ограничение

его системного действия. Тиотропий показал высокую аффинность ко всем трем типам человеческих мускариновых рецепторов (M_1 , M_2 , M_3). Однако он очень медленно диссоциирует от M_1 и M_3 рецепторов, посредством которых осуществляется бронхоспазм (период полураспада — 14,6 и 34,7 часа, соответственно), и более быстро отщепляется от рецепторов M_2 типа, которые ингибируют высвобождение ацетилхолина из холинэргических нервных окончаний. На всех подтипах рецепторов тиотропий диссоциирует более медленно, чем ипратропий. Эти данные указывают, что тиотропий имеет кинетическую селективность, и медленная диссоциация от M_1 и M_3 рецепторов приводит к большей продолжительности его действия [9–11]. Клиническое применение тиотропия сосредоточилось на его использовании как препарата длительного бронхолитического действия у больных с ХОБЛ. Определение наиболее эффективной дозы первоначально проводилось на здоровых добровольцах. Выбор наиболее эффективной дозы по бронхолитическому эффекту проводился рядом исследований [1, 12, 13]. Клинические наблюдения за больными ХОБЛ позволили доказать, что суточная доза 18 мкг тиотропия, используемая однократно, является оптимальной для длительного клинического применения.

Несмотря на большое количество работ в зарубежной литературе, посвященных механизму действия данного препарата, его клиническому применению различной длительности, сравнению эффективности с другими бронхолитиками [14, 15] у больных ХОБЛ, в отечественной литературе нам встречались только литературные обзоры и статьи, базирующиеся на данных зарубежных исследователей [16, 17]. В связи с чем, нами была проведена попытка применения Спирива в базисной терапии у пациентов с ХОБЛ в течение 1-го года.

Материалы и методы

В стадии стабильного течения обследовано 42 пациента с ХОБЛ, из них 39 человек — II и III степени тяжести и трое пациентов — IV степени тяжести (в соответствии с классификацией GOLD 2003 г.). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Длительность клинических проявлений болезни составляла от 3 до 20 лет, а длительность лечения (постоянного или эпизодического) колебалась от 2 до 10 лет, при этом ни один из больных не обследовался и не лечился с начала клинических проявлений болезни. У 15 пациентов в анамнезе (клинически и инструментально с помощью спирографии с

фармакологической пробой) выявлялись признаки гиперреактивности бронхиального дерева. Часть этих пациентов в первые годы заболевания лечилась по поводу астмы персистирующего течения. Все больные в составе комплексной базисной терапии получали атровент по 2 ингаляции 4 раза в сут. в течение последнего года перед началом применения тиотропия бромида.

Диагноз ХОБЛ выставлялся нами на основании жалоб, анамнеза, клинических анализов крови и мокроты, определялся уровень нейтрофильной эластазы мокроты, уровень α_1 -антитрипсина, IL-1, IL-8. С другой стороны, диагноз ХОБЛ подтверждался наличием у больных функционально-морфологических изменений, характерных для данного заболевания. С этой целью всем пациентам проводились динамическая бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких, рентгенологическое исследование легких и спиральная компьютерная томография с применением пульмонологической программы, позволяющей определить показатель *Hounsfield units (HU)*, для количественной оценки выраженности эмфиземы легких. Оценивалась степень легочной гипертензии и состояние правых отделов сердца. Определялась сатурация крови кислородом в покое и после физической нагрузки (6-ти минутная шаговая проба). Оценка качества жизни проводилась с помощью анкеты SF-36, также учитывалась и частота обострений заболевания за год. Степень одышки определялась по шкале *MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale)*.

Кроме того, с помощью доступных нам методов исключались другие заболевания дыхательной системы, протекающие с необратимой или мало обратимой бронхиальной обструкцией: первичная эмфизема легких, муковисцидоз, поликистоз легких, активный туберкулез с бронхообструктивным синдромом, бронхолегочные микозы, заболевания щитовидной железы, прежде всего гипотиреоз; заболевания, относящиеся к группе врожденной дисплазии соединительной ткани и т. д.

В ходе исследования всем больным в общую программу комплексного лечения был включен тиотропий бромид в дозе 18 мкг 1 раз в сут.

Учитывая тот факт, что при применении бронхолитиков у больных ХОБЛ, несмотря на видимое клиническое улучшение, маркер бронхиальной обструкции ОФВ₁ не изменяется совсем или изменяется незначительно [1], мы в качестве критерия объективной оценки влияния тиотропия бромида на вентилиционную способность легких использовали показатели бодиплетизмографии и диффузионной способности легких при задержке дыхания до лечения и после его применения в течение 360 дней.

С помощью бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности легких оценивались следующие показатели: *Rex* — сопротивление дыхательных путей на выдохе, *VC* — жизненная емкость легких, *FVC* — форсированная жизненная ем-

Таблица 1
Общая характеристика больных ХОБЛ, $M \pm m$

Показатель	$n = 42$ (36 муж. и 6 жен.)
Средний возраст (лет)	$65,2 \pm 9,8$
Стаж курения (пачек / лет)	$41,8 \pm 14,5$
FEV ₁ , %долж.	$50,1 \pm 16$

кость, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких, FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с, FEV₁ / FVC, PEF — пиковая объемная скорость, FEF_{25, 50, 75} — мгновенная объемная скорость на уровне 25, 50, 75 % FVC, MMEF_{75/25} — средняя объемная скорость в интервале от 75 до 25 % FVC, TLC_{Osб} — общая диффузионная способность легких, TLC_O / VA — удельная диффузионная способность легких (общая к альвеолярному объему), TLC_{Oсб} — общая диффузионная способность при коррекции по гемоглобину, TLC_Oс / VA — удельная диффузионная способность при коррекции по гемоглобину. Кроме того, определялась сатурация крови кислородом (O₂ sat %) до и после физической нагрузки. Оценка достоверности различий проводилась с использованием критерия Стьюдента. Достоверность различий показателей до и после лечения < 0,05 в табл. 2 и 3 обозначены знаком (+).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования функциональных показателей дыхательной системы до и в результате лечения Спиривой представлены в табл. 2, при этом проводилась оценка этих показателей в целом по всей выборке больных.

Как видно, все показатели, характеризующие функциональную способность легких, имели умеренную положительную динамику в конце курса лечения. Основные из них, принятые в практической пульмонологии: FEV₁ увеличился на 5,1 %_{долж.} и на 8,1 % от исходного уровня в начале лечения, а FEV₁ / FVC на 5,0 % и 9,2 %, соответственно.

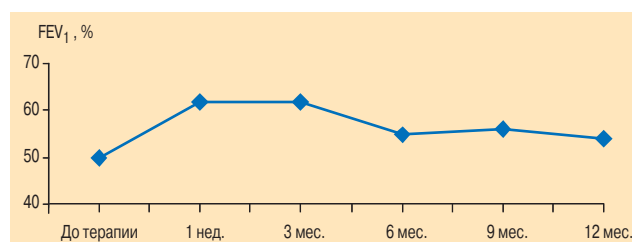


Рис. 1. Динамика FEV₁ на всем протяжении использования Спиривы

При этом, несмотря на положительную тенденцию к улучшению показателей, характеризующих бронхиальную проходимость, достоверности их различий за 1 год лечения не получено. Эти результаты несколько отличаются от полученных нами данных после 3 мес. применения Спиривы, где FEV₁ и FEV₁ / FVC достоверно увеличивались (динамика FEV₁ на всем протяжении исследования представлена на рис. 1).

В то же время в среднем по группе, несмотря на достоверное отсутствие положительной динамики показателей ФВД, полученных с помощью бодиплетизмографии, такие показатели как R_{ex} и TLC достоверно уменьшались на 20,0 кра*s/l (–26,4 %) и 8,3 % от исходного уровня, то есть уменьшалось сопротивление дыхательных путей на выдохе и общая емкость легких, что можно трактовать как улучшение общей механики дыхания, так как R-_{ex} является наиболее чувствительным показателем, характеризующим бронхиальную проходимость (динамика сопротивления дыхательных путей на выдохе представлена на рис. 2).

Оценка динамики диффузионной способности легких и сатурации крови кислородом (см. табл. 2) в

Таблица 2
Динамика показателей ФВД и диффузионной способности легких у больных ХОБЛ в результате 12 мес. применения Спиривы

Показатели ФВД и диффузионной способности легких	Общая группа (n = 42)			
	До лечения, M ± m	После лечения, M ± m	Разница, % _{долж.}	Разница в % от исходной величины
R _{ex} , кра*s / l	0,76 ± 0,5	0,56 ± 0,4 ⁺	–20	–26,4 ⁺
TLC, %	111,6 ± 27	103,5 ± 21 ⁺	–8,1	–8,3 ⁺
VC, %	76,7 ± 19	72,5 ± 19	–4,2	–5,5
FVC, %	73,6 ± 17	76,2 ± 14	+2,6	+3,5
RV, %	198,0 ± 60	174,0 ± 41	–24,0	–12,2
FEV ₁ , %	50,1 ± 16	54,2 ± 14	+5,1	+8,1
FEV ₁ / FVC, %	54,0 ± 15	59,0 ± 12	+5,0	+9,2
PEF, %	39,7 ± 16	43,6 ± 13	+3,9	+9,8
FEF ₂₅ , %	26,0 ± 17	30,0 ± 15	+4,0	+15,3
FEF ₅₀ , %	18,7 ± 12	22,0 ± 14	+2,3	+17,6
FEF ₇₅ , %	20,7 ± 14	25,7 ± 11	+5,0	+24,1
MMEF _{75 / 25} , %	21,5 ± 14	24,4 ± 12	+2,9	+13,4
TLC _{Osб} , %	55,0 ± 17	66,0 ± 17 ⁺	+11,0	+18,3 ⁺
TLC _O / Va, %	57,1 ± 16	65,2 ± 13 ⁺	+8,1	+13,0 ⁺
TLC _{Oсб} , %	54,9 ± 18	65,8 ± 16 ⁺	+10,8	+18,1 ⁺
TLC _O с / Va, %	58,5 ± 17	64,4 ± 15 ⁺	+5,9	+9,2 ⁺
O ₂ , sat % до физической нагрузки	95,0 ± 2,0	97,0 ± 1,0 ⁺	+2,0	+2,1 ⁺
O ₂ , sat % после физической нагрузки	92,0 ± 1,0	95,0 ± 2,0 ⁺	+3,0	+3,2 ⁺

Примечание: ⁺ — p < 0,05.

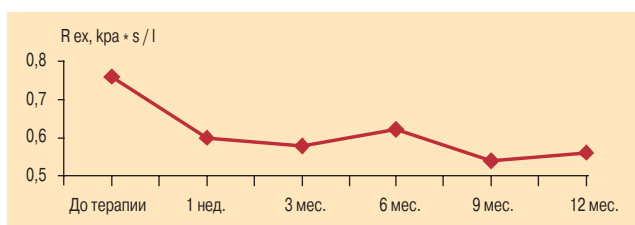


Рис. 2. Динамика сопротивления дыхательных путей на выдохе

ответ на длительное применение тиотропия бромида у больных ХОБЛ выявила достоверное увеличение TLC_{SB} на 11,0 %_{долж.} и на 18,3 % от исходного уровня (динамика диффузионной способности легких на всем протяжении исследования представлена на рис. 3). Достоверно увеличивалась удельная диффузионная способность легких при коррекции ее по гемоглобину, что тесно коррелировало с показателями, характеризующими дыхательную недостаточность. Данный факт, вероятно, обусловлен противовоспалительным действием Спиривы, реализуемым через альвеолярные макрофаги, путем уменьшения хемотаксической активности нейтрофилов, снижением высвобождения провоспалительных факторов (лейкотриена В₄) клетками воспаления [18, 19].

Таким образом, длительное применение Спирива не только тормозит прогрессирование бронхиальной обструкции, но и достоверно улучшает диффузионно-перфузионные отношения, что приводит к уменьшению степени гипоксемии и дыхательной недостаточности. Все это положительно влияет на качество жизни больных ХОБЛ, которое оценивалось нами в динамике в баллах с помощью тестирования по анкете SF-36. Результаты оценки качества жизни приведены в табл. 3.

На фоне лечения у больных достоверно повысилась физическая активность, ролевая адаптация, связанная с физической активностью, и общее физическое здоровье, что проявлялось повышением толерантности к физической нагрузке. Мы не получили достоверных изменений показателей, характеризующих улучшение психического здоровья пациентов, но тем не менее, у них отмечалась положительная тенденция к повышению жизнеспособности.

Таблица 3
Качество жизни больных ХОБЛ
до и после лечения Спиривой, баллы

Показатель	До лечения (n = 42)	После лечения (n = 2)
Физическая активность	21,0 ± 1,02	24,0 ± 0,95 ⁺
Ролевая адаптация, связанная с физической активностью	4,7 ± 0,36	5,9 ± 0,43 ⁺
Общее физическое здоровье	16,06 ± 0,4	17,9 ± 0,58 ⁺
Жизнеспособность	16,6 ± 0,44	17,8 ± 0,58
Социальная активность	5,4 ± 0,37	6,1 ± 0,36
Психическое здоровье	20,7 ± 0,44	21,9 ± 0,5

Примечание: ⁺ — $p < 0,05$.

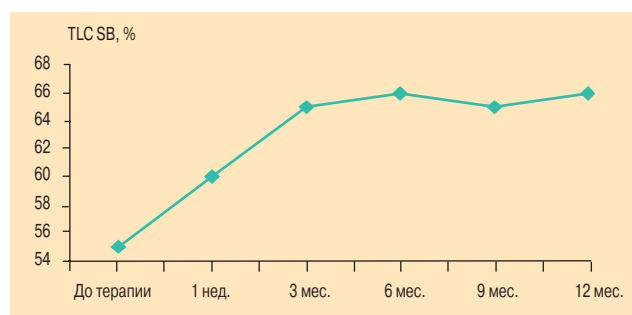


Рис. 3. Динамика диффузионной способности легких на всем протяжении применения Спиривы

ности и социальной активности. Полученные результаты по влиянию тиотропия бромида на качество жизни, согласуются с литературными данными [20].

На фоне проводимой терапии также отмечалась и положительная динамика в клинической картине заболевания, проявляющаяся в уменьшении кашля, более легком отхождении мокроты и уменьшении выраженности степени одышки (в среднем с $2,7 \pm 0,22$ до $2,0 \pm 0,3$ по шкале MRC) и достоверным улучшением сатурации крови кислородом (табл. 2).

Частота обострений ХОБЛ за 1 г., является одним из наиболее важных показателей течения болезни. До применения Спиривы частота обострений в среднем по группе составляла 2,7 эпизодов в год. За годичный период применения тиотропия бромида частота обострений уменьшилась до 1,4 эпизода, возникших в 85 % случаев на фоне острой респираторной инфекции, при этом необходимость в госпитализации при обострении заболевания снизилась в 3 раза.

Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что длительное применение тиотропия бромида (Спирива) в базисной терапии ХОБЛ приводит:

1. К уменьшению выраженности бронхиальной обструкции.
2. К достоверному улучшению диффузионной способности легких у больных ХОБЛ, что уменьшает проявления хронической дыхательной недостаточности.
3. К улучшению качества жизни пациентов, что, прежде всего, проявляется в улучшении общего физического здоровья и повышении толерантности к физической нагрузке.
4. К уменьшению количества обострений ХОБЛ в течение года и снижению необходимости в стационарном лечении.

Литература

1. Авдеев С.Н. Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные. Consilium Medicum 2004; 6 (10): 745–750.

2. Синопальников А.И. Тиотропия бромид — новый антихолинергический препарат длительного действия. Рус. мед. журн. 2003; 11 (22): 994–997.
3. Barnes P.J., Belvisi M.G., Mak J.C.W. et al. Тиотропия бромиде (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. Life Sci. 1995; 56: 853–859.
4. Casaburi R., Briggs D. Jr., Donohue J. et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with тиотропия in stable COPD: a 13-week multicenter trial. Chest 2000; 118: 1294–1302.
5. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled тиотропия in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2002; 19: 217–224.
6. Chapman K.R. The role of anticholinergic bronchodilators in adult asthma and COPD. Lung 1990; 168: 295–303.
7. Disse B., Reichl R., Speck G. et al. Ba 679 Br, a novel anticholinergic bronchodilator: predicted and clinical aspects. Life Sci. 1993; 52: 537–544.
8. Dorinsky P.M., Reisner C., Ferguson G.T. et al. The combination of ипритропия and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. Chest 1999; 115: 966–971.
9. Dusser D., Bravo M.-L., Lacono P. Тиотропия reduced COPD exacerbation: the MISTRAL study. Eur. Respir. J. 2004; 24 (suppl. 48): 513 s.
10. Ferguson G.T., Cherniack, R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 1017–1022.
11. Gross N.J. Ipratropium bromide. N. Engl. J. Med. 1988; 319: 486–494.
12. Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 1283–1289.
13. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1136–1142.
14. Maesen F.P.V., Smeets J.J., Sledsens T.J.H. et al. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur. Respir. J. 1995; 8: 1506–1513.
15. Maesen F.P.V., Smeets J.J., Costongs M.A. et al. Ba 679 Br, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pilot dose-escalation study. Eur. Respir. J. 1993; 6: 1031–1036.
16. Profita M., Di Giorgi R., Sala A. et al. Muscarinic receptor, leukotrien B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patient. Eur. Respir. J. 2004; 24 (suppl. 48): 20 s.
17. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur. Respir. J. 1995; 8: 1398–1420.
18. Spencer S., Calverley P.M.A., Burge P.S., Jones P.W. on behalf of the ISOLDE Study Group. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 122–128.
19. Takahashi T., Belvisi M.G., Patel H. et al. Effect of Ba 679 Br: a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 1640–1645.
20. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al., on behalf of the Dutch / Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur. Respir. J. 2002; 19: 209–216.

Поступила 27.04.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.24-036.12-085.23