

Информационное письмо Российского респираторного общества
(по материалам Совета экспертов 14–15 февраля 2009 г., Германия, Берлин, Международный конгресс-центр)

Хроническая обструктивная болезнь легких – новые успехи в лечении

Information letter of the Russian Respiratory Society (based on data of the Expert Council, February 14–15, 2009, Berlin, Germany, International Congress Center)

Chronic obstructive pulmonary disease: novel therapeutic achievements

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, в т. ч. в России. Большинству больных диагноз ХОБЛ ставится на поздних стадиях, характеризующихся развитием малообратимых изменений бронхиального дерева и перенхимы легких. До недавнего времени существовало нигилистическое отношение к возможностям и результатам лечения больных ХОБЛ, т. к. не было современных высокоэффективных препаратов для лечения данной патологии.

Появление в 2003 г. ингаляционного антихолинергического препарата длительного действия тиотропия (Спиривы) и положительные результаты многочисленных международных клинических рандомизированных исследований, доказавших эффективность тиотропия в лечении ХОБЛ, дали основание в совместных рекомендациях Европейского респираторного и Американского торакального обществ утверждать, что ХОБЛ является заболеванием, которое можно предупредить и лечить.

Основными целями лечения ХОБЛ являются: уменьшение клинической симптоматики, предупреждение прогрессирования заболевания, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества жизни, предупреждение и лечение осложнений, предупреждение и лечение обострений, уменьшение смертности.

Одногодичные рандомизированные плацебо-контролируемые и сравнительные с ипратропием и сальметеролом исследования тиотропия бромидом доказали, что поддерживающая терапия тиотропием у больных ХОБЛ позволяет улучшить функцию легких, уменьшить одышку, улучшить качество жизни, сократить частоту и длительность обострений заболевания и связанных с ними госпитализаций.

В настоящее время получены новые результаты изучения эффективности долгосрочной терапии ХОБЛ с применением тиотропия.

Исследование UPLIFT®

UPLIFT ("Понимание потенциального долговременного воздействия тиотропия на функцию легких") – крупнейшее 4-летнее международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором проведено сравнительное изучение терапии тиотропием и плацебо у пациентов ХОБЛ. При этом больным разрешалось принимать все лекарственные препараты, влияющие на респираторную систему, за исключением ингаляционных антихолинергиков. В исследовании участвовали 5 993 больных ХОБЛ со средним значением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) после бронходилатации 48 %_{долж.}. Основной целью исследования UPLIFT являлась оценка влияния длительной поддерживающей терапии тиотропием на степень ежегодного снижения ОФВ₁; вторичными конечными точками были оценка влияния терапии тиотропием на функциональные показатели, качество жизни, частоту обострений и летальность больных ХОБЛ.

Результаты

Спирива позволяет добиться стойкого и выраженного улучшения функции легких по сравнению с контрольной группой, без изменения темпов ежегодного падения.

Функциональные легочные показатели на протяжении всего исследования были значительно лучше у больных, принимавших тиотропий: среднее различие ОФВ₁ между группами до приема бронхолитиков составило от 87 до 103 мл, после приема бронхолитиков – от 47 до 65 мл ($p < 0,001$).

Прием тиотропия заметно улучшает качество жизни больных ХОБЛ. Среднее различие между группами по общему числу баллов РОСГ на протяжении исследования составило 2,7 балла в пользу тиотропия ($p < 0,001$).

Прием тиотропия приводит к снижению риска обострений на 14 % по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Также у больных в группе тиотропия отмечено существенное увеличение времени до 1-го обострения: 16,7 мес. по сравнению с 12,5 мес. в группе контроля ($p < 0,05$).

Тиотропий не повышал риск смерти от всех причин, в т. ч. сердечно-сосудистых, острого инфаркта миокарда и инсульта. Более того, было показано, что терапия тиотропием снижает летальность больных ХОБЛ: при изучении всех включенных в исследование пациентов (*intent-to-treat analysis*), т. е. получивших хотя бы 1 дозу препарата, в независимости от выбывания, во время всего периода (на 1 440-й день), относительный риск (ОР) летального исхода составил 0,87 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,72–0,99; $p < 0,05$). В исследовании UPLIFT было отмечено достоверное уменьшение риска летальности от сердечно-сосудистых причин во время терапии тиотропием (ОР – 0,73; 95%-ный ДИ – 0,56–0,95).

Резолюция

Длительная поддерживающая терапия Спиривой позволяет модифицировать клиническое течение ХОБЛ и приводит:

- к стойкому улучшению функциональных легочных показателей;
- стойкому улучшению качества жизни больных;
- уменьшению риска развития обострений заболевания;
- снижению летальности пациентов;
- уменьшению числа сердечно-сосудистых нежелательных реакций и нежелательных реакций со стороны нижних дыхательных путей (в т. ч. сокращение количества эпизодов дыхательной недостаточности).

Раннее начало лечения с применением Спиривы может обеспечить стойкие преимущества при терапии сроком до 4 лет и оказать влияние на клиническое течение ХОБЛ.

Новые данные, полученные в исследовании UPLIFT, подтверждают преимущества терапии с применением Спиривы как в форме монотерапии, так и в сочетании с другими респираторными препаратами.

Председатель правления Российского респираторного общества,
главный терапевт Минздравсоцразвития России,
директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России,
акад. РАМН, проф. А.Г.Чучалин




Приложение

Протокол обсуждения

С.И.Овчаренко, д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 ММА им. И.М.Сеченова: Подчеркнута важность проспективного исследования UPLIFT – самого масштабного исследования среди пациентов с ХОБЛ. Оно охватило все континенты, участие приняли 37 стран по всему миру, в т. ч. Россия, было включено около 6 000 пациентов. Настоящее исследование максимально приближено к реальной практике, т. к. в группе плацебо пациенты в течение всего периода наблюдения могли получать любые респираторные препараты, кроме ингаляционных антихолинергиков. Именно поэтому следует говорить не о группе плацебо, а о группе контроля.

С.Н.Авдеев, д. м. н., проф., зам. директора по науке ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: Впервые показано, что препарат оказывает влияние на смертность у больных ХОБЛ. Оценка смертности – заранее спланированной вторичной точки – проводилась с использованием 3 различных анализов: 1) во время лечения; 2) *intention to treat* (ИТТ) в конце определенного протоколом лечения (день 1 440-й); 3) ИТТ по прошествии 30 дней наблюдения (день 1 470-й). Отмечено снижение смертности на 16 % при назначении Спиривы во время приема исследуемого препарата ($p = 0,016$). Эф-

фект (снижение риска смерти на 13 %; $p = 0,034$) сохранялся до конца периода лечения (1 440-й день), определенного протоколом. Эффект становился статистически незначимым в течение периода наблюдения длительностью 30 дней (1 470-й день), когда пациенты прекращали прием исследуемого препарата. Это очень хороший результат, т. к. ИТТ на 1 440-й день включал в себя анализ данных 95 % больных, что является бесспорным с точки зрения статистики. ИТТ на 1 470-й день содержал анализ данных 75 % больных.

В группе тиотропия отмечено уменьшение числа серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на 16 %, по сравнению с группой контроля, и сокращение количества серьезных нежелательных явлений со стороны дыхательной системы – также на 16 %.

У больных, принимавших тиотропий, число острых инфарктов миокарда снизилось на 29 %, по сравнению с группой контроля, число эпизодов застойной сердечной недостаточности – на 41 %. С патофизиологических позиций, данный феномен можно объяснить следующим образом: уменьшение гиперинфляции ведет к уменьшению постнагрузки на левый желудочек. Впервые показано, что на фоне лечения Спиривой уменьшается



**Глобальное исследование
в области ХОБЛ**

**СПИРИВА® продемонстрировала
долгосрочное положительное влияние
на клиническое течение ХОБЛ, по данным
4-х летнего глобального исследования UPLIFT^{1,2,3} :**

Стойкое улучшение функции легких и повышение качества жизни
Снижение риска обострений и связанных с ними госпитализаций
Влияние на смертность

**Назначайте СПИРИВУ® раньше и помогайте
вашим пациентам сохранить более активный
образ жизни^{1,2,3}**

РАННЕЕ НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ

**сохранение активного
образа жизни завтра**

¹ Изучение долгосрочного влияния тиотропия на функцию легких

² Дополнительные первичные точки оценки степени снижения функции легких (пре- и постбронходилатационный ОФВ1), были статистически не достоверны. Вторичные конечные точки включали оценку: улучшения функции легких и качества жизни, частоты обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, а также смертности.

Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary. Updated 2007. <http://www.goldcopd.com>. Accessed September 5, 2008.
2. Tashkin DP, Cell B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT[®] (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-1554.
3. Адров С.Н. Результаты глобального исследования UPLIFT: влияние тиотропия на течение ХОБЛ, справочник pulmonологического врача, 2008, №14-15, стр.30-35.



Московское представительство
Пфайзер Интеграция ЗнЗнСк
109004 Москва, Таганская ул., 21
Телефон (495) 258-5535



**Boehringer
Ingelheim**

Московское представительство
Байер Ингалейм Фарма Гейбл
119049 Москва, Давыдская ул., 25/9, стр. 1
Телефон (495) 411-7801

SPIRIVA®
(tiotropium)



Жизнь. Продолжение следует.

Имеется противопоказание, проконсультируйтесь у врача.
Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по применению препарата. Препарат СПИРИВА® разработан компанией Boehringer Ingelheim, его производство осуществляет компания Pfizer и Boehringer Ingelheim.
Рег. номер: П №01641081 от 18.11.2007. Означено в России. ©Pfizer 2008. Не гоним рынком.

число эпизодов дыхательной недостаточности (на 31 %).

Уменьшение побочных сердечно-сосудистых явлений на фоне приема тиотропия в исследовании UPLIFT особенно интересно и важно в свете недавно опубликованных метаанализа *Singh et al.* (2008) и ретроспективного исследования *Lee et al.* (2008).

Выводы: лечение тиотропием в течение 4 лет уменьшает летальность больных ХОБЛ и является безопасным, т. к. снижаются нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

С.Л.Бабак, д. м. н., зав. лабораторией по изучению дыхательных расстройств в период сна ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: Идет активное изучение противовоспалительного действия тиотропия при ХОБЛ. В настоящее время показано наличие M_3 -холинорецепторов в бронхах всех генераций, включая бронхиолы < 2 мм в диаметре. Сегодня активно обсуждается противовоспалительный эффект тиотропия, *in vitro* продемонстрированы подавление высвобождения из эпителиальных клеток эйкозаноидов и ингибирование высвобождения факторов хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов из альвеолярных макрофагов. В нескольких работах были представлены новые данные о способности тиотропия угнетать ацетилхолин-индуцированную хемотаксическую активность воспалительных клеток.

К.А.Зыков, д. м. н., зав. лабораторией пульмонологии и иммунопатологии Кардиоцентра РКНПК: Как известно, преобладающим фенотипом воспалительного процесса при стабильном течении ХОБЛ является нейтрофильный. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), которые назначаются пациентам с ХОБЛ и являются высокоэффективными при бронхиальной астме (учитывая преимущественно эозинофильный характер воспаления в бронхиальном дереве), не предотвращают прогрессирования процесса при ХОБЛ, т. к. приводят к активации нейтрофилов. Также необходимо принять во внимание позицию *Suisa et al.*, которые, проанализировав данные многих многоцентровых исследований эффективности иГКС при ХОБЛ, сделали вывод, что "лечение данными препаратами пациентов с ХОБЛ в настоящее время остается сомнительным". На практике в данный момент иГКС слишком часто назначаются больным ХОБЛ (при этом иГКС рекомендуются для постоянного приема пациентам даже со II стадией заболевания, что противоречит GOLD).

Согласно современным международным рекомендациям, только больным ХОБЛ III стадии (если ОФВ₁ < 50 % и обострения ХОБЛ требуют применения пероральных ГКС или антибиотиков как минимум ежегодно) или IV стадии иГКС показаны для постоянного приема. При этом необходимо учитывать, что назначение иГКС повышает вероятность развития пневмонии и не уменьшает смертность от всех причин. Более раннее назначение иГКС (при II стадии) неоправ-

данно и может приводить к "селекции" нейтрофильного воспаления в бронхиальном дереве.

Е.И.Шмелев, д. м. н., проф., руководитель отдела гранулематозных заболеваний легких ЦНИИ туберкулеза РАМН: Исследование UPLIFT показало наиболее значительное улучшение ОФВ₁ у больных ХОБЛ II стадии. Поэтому чем раньше назначать Спириву, тем больше эффективность лечения ХОБЛ и больше экономическая целесообразность.

А.С.Белевский, д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ: Чего может ожидать пациент с ХОБЛ от проводимой терапии? Уменьшения клинической симптоматики, улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения качества жизни. Исследование UPLIFT показало, что динамика изменения качества жизни была одинакова в группах тиотропия и контроля. Однако в группе тиотропия в течение 4 лет отмечалось стойкое улучшение качества жизни пациентов, помогавшее им сохранять повседневную активность. Кроме того, в течение исследования пациенты, получавшие Спириву, давали лучшую оценку качества жизни по РОСГ, по сравнению с началом исследования. Именно пробы с переносимостью физической нагрузки хорошо отражают состояние пациентов, и именно тесты с физической нагрузкой могут продемонстрировать им влияние фармакотерапии на заболевание.

А.Н.Цой, д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова: Надо назначать лечение Спиривой, начиная со II стадии ХОБЛ, как рекомендовано GOLD пересмотра 2008 г. Ряд проведенных исследований показал, что при сравнении групп тиотропия + длительнодействующего β_2 -агониста (ДДБА), тиотропия + иГКС, тиотропия + иГКС + ДДБА не было получено достоверных различий. Следовательно, базисным препаратом первого выбора для больных ХОБЛ является тиотропия бромид (Спирива).

Заключение

С.И.Овчаренко, д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 ММА им. И.М.Сеченова:

1. Исследование UPLIFT подтвердило высокий профиль безопасности тиотропия бромида (Спиривы), особенно в отношении сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
2. Тиотропия бромид (Спириву) надо назначать начиная со II стадии ХОБЛ; следовательно, необходима ранняя диагностика заболевания.
3. Раннее назначение тиотропия позволяет оказывать положительное влияние на качество жизни и все его составляющие.
4. При лечении больных ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени (с часто повторяющимися обострениями) рекомендовано назначать комбинацию тиотропия + ДДБА + иГКС.
5. Начато изучение противовоспалительных свойств тиотропия.