

Надежды и ожидания от современной фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью легких: исследование UPLIFT

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

A.N.Tsoy

Future directions of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: the UPLIFT trial

Key words: tiotropium, anticholinergics, COPD, FEV₁ decline, quality of life, mortality, exacerbations, adverse events.

Ключевые слова: титропиум, антихолинергические средства, ХОБЛ, снижение ОФВ₁, качество жизни, смертность, обострения, нежелательные эффекты.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу заболеваний с неблагоприятным течением и исходом, приводящих к быстрой потере трудоспособности пациентов. В первую очередь, это связано с поздним проявлением симптомов и, соответственно, с поздней диагностикой, прогрессированием течения и отсутствием средств медикаментозного лечения, которые могли бы его приостановить (особенно снижение функции легких). Более того, ХОБЛ является одной из ведущих причин смертности в индустриализированных странах [1], а также требует больших затрат со стороны системы здравоохранения во всем мире [2].

Несмотря на прогресс в понимании механизма развития заболевания и стандартизацию лечения в последние годы, тяжелые обострения остаются главной причиной незапланированных госпитализаций, которые представляют угрозу риска фатального исхода, особенно у пациентов с тяжелыми стадиями ХОБЛ [3]. Этот феномен частично можно объяснить частым влиянием сопутствующих заболеваний и неблагоприятными социальными обстоятельствами, оказывающими негативное влияние на исход заболевания [4].

Ниже представлена общепринятая спирометрическая классификация тяжести и рекомендуемая терапия на каждой стадии ХОБЛ [2], направленные на купирование симптомов заболевания ежедневно и на долгосрочные эффекты, предотвращающие развитие обострений (табл. 1).

Следует отметить, что в публикациях последних пересмотров GOLD огромное внимание уделяется проявлениям системных эффектов ХОБЛ и наличию сопутствующих заболеваний, которые следует учитывать при определении тяжести состояния пациентов и выборе тактики терапии. Арсенал лекарственных средств для современной фармакотерапии очень ограниченный и, по сути, включает в себя 2 основные группы лекарственных средств (ЛС): бронхорасширяющие и противовоспалительные препараты.

К бронхорасширяющим ЛС относятся антихолинергические препараты КД и ДД, β_2 -агонисты КД и ДД, теofilлины замедленного высвобождения. Они играют центральную роль в лечении ХОБЛ (уровень доказательности А) и первостепенную — в ежедневной жизни больных. Эти ЛС используются как по потребности для облегчения симптомов заболевания, так и регулярно, чтобы предотвратить

Таблица 1

Спирометрическая классификация тяжести ХОБЛ и рекомендуемая терапия

I стадия (легкая)	II стадия (умеренная)	III стадия (тяжелая)	IV стадия (крайне тяжелая)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70; ОФВ ₁ ≥ 80 % _{долж.}	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70; 50 % _{долж.} ≤ ОФВ ₁ < 80 % _{долж.}	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70; 30 % _{долж.} < ОФВ ₁ < 50 % _{долж.}	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70; ОФВ ₁ ≤ 30 % _{долж.} и ХДН
Активное снижение фактора(ов) риска, вакцинация против гриппа. Добавить β_2 -агонисты КД по потребности			
Регулярное применение ≥ 1 бронхолитика ДД (тиотропий, формотерол, сальметерол), добавить реабилитацию			
Добавить иГКС, если повторяются обострения			
Добавить β_2 -агонисты ДД, теofilлины, при наличии ХДН принять решение о хирургическом лечении			

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КД – короткого действия; ДД – длительного действия; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХДН – хроническая дыхательная недостаточность.

обострения, воспрепятствовать возникновению основных симптомов и уменьшить их выраженность.

Противовоспалительная терапия в основном включает в себя иГКС и рекомендуется больным с исходно низкими значениями $ОФВ_1$ ($< 50\%$ долж.), т. е. больным с III и IV стадиями ХОБЛ, или пациентам с исходными значениями $ОФВ_1 > 50\%$, но с частыми (≥ 3 за последний год) обострениями (уровень доказательности А) [2]. Основные критерии ее эффективности – сокращение количества обострений и улучшение физического статуса больных ХОБЛ [2].

Таким образом, основными целями терапии ХОБЛ являются: предотвращение (уменьшение) прогрессирования заболевания; уменьшение выраженности симптомов; повышение толерантности к физической нагрузке; улучшение физического статуса и качества жизни; предотвращение и лечение обострений и осложнений; снижение уровня летальности; минимизация нежелательных эффектов терапии.

Влияние фармакотерапии на обострения и функцию легких

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что бронхолитики ДД и иГКС оказываются эффективнее, чем плацебо, в снижении числа обострений ХОБЛ [5]. Снижается относительный риск по меньшей мере 1 обострения в сравнении с плацебо: тиотропий (отношение рисков (ОР) – 0,84; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,78–0,90), β_2 -агонисты ДД (ОР – 0,87; 95%-ный ДИ – 0,82–0,93), иГКС (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,75–0,96). Ипратропиум не имеет преимущества перед плацебо (ОР – 0,95; 95%-ный ДИ – 0,78–1,15) [6].

При длительном, ≥ 3 лет, лечении иГКС не оказывают влияния на прогрессирующее снижение $ОФВ_1$ у больных с любой стадией ХОБЛ (табл. 2), однако при этом было выявлено снижение частоты обострений ХОБЛ. Метаанализ 11 рандомизирован-

ных клинических исследований иГКС в сравнении с плацебо у больных ХОБЛ подтвердил снижение обострений любой тяжести (ОР – 0,67; 95%-ный ДИ – 0,59–0,77) [7].

Таким образом, в ходе длительных исследований способность иГКС препятствовать ежегодному снижению $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ не подтвердилась. Колебания среднего ежегодного снижения $ОФВ_1$ были в пределах 44–57 мл/год в группах с активным лечением иГКС и от 47–69 мл/год в группах плацебо [8–10].

В то же время в исследованиях эффективности тиотропия бромид, антихолинергического препарата ДД (до 24 ч), который избирательно блокирует М3-холинорецепторы и в меньшей степени – М2-холинорецепторы, был продемонстрирован рост $ОФВ_1$. Эти изменения сопровождались уменьшением выраженности симптомов, частоты обострений и улучшением качества жизни больных ХОБЛ [11–13].

При длительном годичном исследовании эффективности и безопасности ингаляций тиотропия (18 мкг 1 раз в день), в сравнении с плацебо, у больных ХОБЛ выявлено, что на фоне применения препарата увеличивается $ОФВ_1$ в целом ($\Delta ОФВ_1 \sim 12\%$ от исходного значения; $p < 0,01$), а также $ОФВ_1$ в течение 3 ч после очередной дозы ($\Delta ОФВ_1 \sim 22\%$ от исходного значения; $p < 0,001$) [14]. У больных при этом уменьшалась выраженность одышки ($p < 0,001$), на 20 % снижалась частота обострений ($p = 0,045$), составляя в группе тиотропия 0,76 vs 0,95 событий на пациента в год в группе плацебо. Также в группе тиотропия на 47 % сократилось число госпитализаций пациентов с обострением ХОБЛ, составляя 0,086 событий на пациента в год (0,161 событий на пациента в год – в группе плацебо; $p = 0,019$). Число госпитализаций в группе тиотропия было меньше, чем в группе плацебо (5,5 % vs 9,4 %), снизившись на 41 % ($p < 0,05$). В группе тиотропия на 50 % сократилось количество дней госпитализации пациентов с обострением, в сравнении с группой плацебо (0,6 дня vs

Таблица 2
Клинические исследования, в которых изучалось влияние иГКС в сравнении с плацебо на прогрессирующее снижение $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ

Исследование	Средний возраст больных	Число больных, течение ХОБЛ	Длительность исследования	иГКС, доза	$ОФВ_1$	Результат: иГКС в сравнении с плацебо
The Lung Health Study [8]	56	1 116 легко-умеренное	3 года и 4 мес.	Триамсинолон, 1 200 мкг, MDI	64 % _{долж.}	Нет различий в снижении $ОФВ_1$; уменьшение симптомов, гиперреактивности, плотности костной ткани. Снижение обострений на 53 %: при легкой ХОБЛ ОР – 0,66 (95%-ный ДИ – 0,50–0,84); при среднетяжелой ХОБЛ ОР – 0,66 (95%-ный ДИ – 0,50–0,88)
Euroscop [9]	52	1 277 легкое	3 года	Будесонид, 800 мкг, PDI	77 % _{долж.}	Нет различий в снижении $ОФВ_1$. Другие показатели не оценивались
ISOLDE trial* [10]	64	751 умеренно-тяжелое	3 года	Флутиказон, 1 000 мкг, PDI	50 % _{долж.}	Нет различий в снижении $ОФВ_1$, в т. ч. у лиц, ответивших положительно на системные ГКС. Снижение обострений на 25 %: при легкой ХОБЛ ОР – 0,41 (95%-ный ДИ – 0,10–1,72), при средней ХОБЛ ОР – 0,75 (0,50–1,12)

Примечание: * – до рандомизации в период после скринингового визита всем пациентам назначали в течение 2 нед. преднизолон *per os* (0,5 мг на 1 кг массы тела больного), а затем больные рандомизировались в группы, принимавшие флутиказон либо плацебо. Цель – выявить больных с обратимостью обструкции в ответ на прием пероральных ГКС, допуская, что 3-летняя терапия ингаляциями флутиказона окажется более эффективной. MDI – ингалятор с дозированным аэрозолем; PDI – ингалятор для сухого порошка.

1,2 дня на пациента в год; $p = 0,023$). Все эти изменения сопровождались улучшением показателей качества жизни у получавших тиотропий больных (по опроснику Госпиталя св. Георгия – SGRQ), причем улучшение наблюдалось как в общем количестве баллов, так и отдельно в каждом домене ($p < 0,05$). Количество больных, у которых показатели качества жизни улучшились (≥ 4 балла по SGRQ), было больше в группе тиотропия (49 %) по сравнению с группой плацебо (30 %). Кроме того, у этих пациентов сократился прием бронхолитиков по потребности и улучшилось физическое состояние.

В другом 12-месячном исследовании (*MISTRAL study*) [15] изучалось влияние тиотропия на частоту обострений, функцию легких и дополнительные затраты ресурсов здравоохранения при госпитализации больных, в сравнении с плацебо, у 1 010 больных ХОБЛ. До участия в исследовании пациенты за последние несколько лет перенесли в среднем $2,14 \pm 1,40$ обострений в год, имели низкие значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) – $259,6 \pm 96,1$ л/мин и $ОФВ_1$ – $1,37 \pm 0,45$ л (~ 48 %_{долж.}). В ходе исследования выявлено, что в группе тиотропия, по сравнению с плацебо, значительно увеличился временной интервал до 1-го обострения (\sim на 100 дней), на 17 % сократилось количество больных с ≥ 1 обострением ($p < 0,01$), на 35 % и 37 % снизилось число обострений ХОБЛ и их продолжительность соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, применение тиотропия позволило уменьшить затраты ресурсов здравоохранения: значительно снизилось количество используемых респираторных ЛС, антибиотиков, системных ГКС и число незапланированных визитов к врачу. В группе тиотропия существенно улучшились показатели функции легких: утрення ПСВ увеличивалась с 1-й нед. лечения и до окончания исследования. Также значительно повысилось значение $ОФВ_1$ до очередной ингаляции утром, по сравнению с плацебо, что свидетельствует о продолжительности действия тиотропия > 24 ч.

Таким образом, в клинических исследованиях применения тиотропия у больных ХОБЛ, длившихся до 1 года, была доказана эффективность этого препарата, оказывающего положительное влияние на функцию легких при ХОБЛ любой тяжести.

Дизайн исследования UPLIFT

Целью 4-летнего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования UPLIFT (*The Understanding Potential Long-Term Impact on Function*) было выявить, какие долгосрочные эффекты наблюдаются при длительном лечении тиотропием у больных ХОБЛ в параллельных группах на фоне приема других (за исключением любых атихолинэргических) ЛС, принятых в клинической практике [16]. Конечными первичными точками оценки эффективности были:

- уровень снижения $ОФВ_1$ до применения тиотропия и бронхолитиков КД утром (до бронхолитиков) и после ингаляции исследуемого препарата

(после бронхолитиков) с 30-го дня (на уровне равновесного состояния) и до окончания двойного слепого периода лечения;

- уровень снижения ЖЕЛ;
- связанное со здоровьем качество жизни, определяемое по SGRQ, где низкое количество баллов указывает на улучшение, а изменение на ≥ 4 балла считается клинически значимым;
- обострения ХОБЛ, которые определялись как усугубление существующих или возникновение ≥ 2 новых респираторных симптомов (кашель, мокрота, в т. ч. гнойная, хрипы или одышка), проявляющихся в течение ≥ 3 дней и требующих лечения антибиотиками или системными ГКС;
- обострения, требующие госпитализаций; смертность вследствие любых причин, в т. ч. патологии нижних дыхательных путей.

Больные принимали ингаляции тиотропия (18 мкг) или соответствующим образом подобранного плацебо 1 раз в день при помощи ингалятора *HandiHaller* (*Boehringer Ingelheim*) на фоне приема любых ЛС, разрешенных в клинической практике для лечения больных ХОБЛ, за исключением антихолинэргических. Всем больным до рандомизации предлагалась программа отказа от курения. После каждого визита больные в персональных дневниках отмечали свой статус курения. По окончании исследования все пациенты должны были принимать ипратропиума бромид (40 мкг (2 ингаляции) 4 раза в день) до финального визита через 30 дней.

Участники и методы исследования

В исследовании участвовали 5 993 пациента с ХОБЛ, диагностированной по критериям GOLD [2] из 490 центров в 37 странах в возрасте ≥ 40 лет, с анамнезом курения не менее 10 пачек / лет и со значениями $ОФВ_1 \leq 70$ %_{долж.} и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ \leq 70$ %. Наиболее важными критериями исключения из исследования были:

- бронхиальная астма;
- предшествующие обострения ХОБЛ или инфекция дыхательных путей на протяжении 4 нед. до скрининга;
- резекция легких в анамнезе;
- длительная (> 12 ч в день) кислородотерапия;
- сопутствующие заболевания, которые могли ограничить участие больных в исследовании или повлиять на его результаты.

Протокол одобрялся локальными этическими комитетами, все пациенты подписывали информированное согласие на участие.

После рандомизации больные посещали врача через 1 и 3 мес., а затем – каждые 3 мес. на протяжении 4-летнего периода. Спирометрический тест проводился сидя, в соответствии со стандартами Американского торакального общества [17], во время исходных визитов, через 1 мес. и затем через каждые 6 мес., а также во время контрольного визита через 30 дней после окончания лечебного периода. За 24 ч до теста спирометрии больным запрещали прини-

Характеристика больных ХОБЛ (исследование UPLIFT)

	Группа тиотропия (n = 2 986)	Группа плацебо (n = 3 006)
Мужчины (%)	75,4	73,9
Возраст (лет) / ИМТ (кг/м ²)	64 ± 8,4 / 26,0 ± 5,1	64,5 ± 8,5 / 25,9 ± 5,1
Активно курящие (%) / анамнез курения (пачек / лет)	29,3 / 49,0 ± 28,0	29,9 / 48,4 ± 27,9
Длительность ХОБЛ (лет)	9,9 ± 7,6	9,7 ± 7,4
ОФВ ₁ до бронхолитика, л (% _{долж.})	1,10 ± 0,40 (39,5 ± 12,0)	1,09 ± 0,40 (39,3 ± 11,9)
ФЖЕЛ до бронхолитика / ОФВ ₁ (л)	2,63 ± 0,81 / 42,4 ± 10,5	2,63 ± 0,83 / 42,4 ± 10,5
ОФВ ₁ после бронхолитика, л (% _{долж.})	1,33 ± 0,44 (47,7 ± 12,7)	1,32 ± 0,44 (47,4 ± 12,6)
ФЖЕЛ до бронхолитика / ОФВ ₁ (л)	3,09 ± 0,86 / 43,6 ± 10,8	3,09 ± 0,90 / 43,34 ± 10,70
Стадии ХОБЛ: умеренная / тяжелая / очень тяжелая (%)	46 / 44 / 8	45 / 44 / 9
SGRQ (число больных; баллы)	2 888; 45,7 ± 17,0	2 909; 46,0 ± 17,2
ЛС, применяемые для лечения ХОБЛ (%)		
Любые	93,4	93,1
Антихолинергические препараты КД / ДД	44,9 / 2,0	44,1 / 1,6
β ₂ -агонисты КД / ДД	68,5 / 60,1	68,1 / 60,1
ГКС: иГКС / пероральные	61,6 / 8,4	61,9 / 8,3
Теofilлины / муколитики	28,4 / 7,4	28,5 / 6,9
Антагонисты лейкотриенов / кислородотерапия	3,3 / 2,3	3,1 / 1,9

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

мать тиотропий, пролонгированные теофиллины в режиме 2–4 раза в день и β₂-агонисты ДД, включая их фиксированные комбинации с иГКС, за 8 ч – β₂-агонисты КД, за 12 ч – иГКС и за 48 ч – теофиллины в режиме 1 раз в сутки. После исходного спирометрического теста пациенты принимали тиотропий, затем – 80 мкг ипратропиума (4 ингаляции), а через 60 мин – 400 мкг сальбутамола (4 ингаляции). Через 30 мин вновь проводилось исследование функции внешнего дыхания, которое во всех центрах выполнялось с помощью однотипных спирометров.

Результаты исследования UPLIFT и их обсуждение

Из 8 020 больных ХОБЛ были рандомизированы 5 993, из них 4 383 (73 %) лечились 2 года, 3 891 (65 %) – 3 года и 3 569 (60 %), – по крайней мере, 45 мес. Средняя длительность терапии в группах тиотропиума и плацебо составляла 1 436 и 1 435 дней соответственно. В группе плацебо было 44,6 % больных, не закончивших 45-месячное лечение, а в группе тиотропиума – 36,2 % ($p < 0,001$). Основной причиной преждевременного выбывания больных были нежелательные явления (НЯ). Характеристика участников исследования представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, показатели были сходными в обеих группах. Преобладали мужчины (75 %) в воз-

расте 65 лет, из которых активно курящих было 30 %. ОФВ₁ до пробы с бронхолитиком составлял 1,10 л (39 %_{долж.}) и 1,32 л (48 %_{долж.}) – после нее. Максимальное увеличение ОФВ₁ после теста с бронхолитиками составляло 23,6 ± 18,0 %_{долж.} (с 1,10 до 1,32 л), ~ 65 % больных имели увеличение ОФВ₁ ≥ 15 %_{долж.} [18]. Среди участников исследования преобладали пациенты с умеренной (46 %) и тяжелой (44 %) стадиями ХОБЛ, и только у 9 % больных заболевание было крайне тяжелым. Несмотря на то, что преобладающее большинство больных (93 %) принимали ЛС, антихолинергические препараты получали < 1/2 из них (44,9 %), зато иГКС – ~ 62 %, что не соответствует GOLD [2].

При подгрупповом анализе статуса курения, длительности ХОБЛ и исходной величины ОФВ₁ были найдены различия в зависимости от расовой принадлежности больных [19], которые сведены в табл. 4.

Более низкие значения ОФВ₁ до пробы с бронхолитиком были выявлены среди азиатов и темнокожих, по сравнению с белыми. Среди азиатов было меньше активно курящих, зато у них был наибольшим анамнез курения (50,7 пачки / лет), в то же время длительность заболевания у них была наименьшей.

Чрезвычайный интерес представляют подгрупповые результаты теста с бронхолитиками. Несмотря на то, что ХОБЛ характеризуется как частично обратимое

Таблица 4

Исходные показатели в зависимости от расовой принадлежности больных

	Белые (n = 5 378)	Азиаты (n = 380)	Темнокожие (n = 98)	Всего (n = 5 976)
Возраст (лет) / мужчины (%)	64,3 / 73,1	66,2 / 93,7	64,2 / 66,3	64,5 / 74,3
Активно курящие (%) / пачек / лет	31,5 / 48,9	17,1 / 50,7	32,7 / 41,8	35,6 / 48,9
Длительность ХОБЛ (лет)	10,1	6,8	7,6	9,8
ОФВ ₁ до бронхолитика, л (%)	1,12 (39,6)	0,84 (36,5)	0,96 (38,5)	1,10 (39,3)
ОФВ ₁ после бронхолитика, л (%)	1,34 (47,7)	1,04 (44,7)	1,16 (46,6)	1,32 (47,5)

Таблица 5
Результаты теста с бронхолитиками у больных ХОБЛ

	Обратимость (n = 2 893)	Необратимость (n = 2 483)
Возраст (лет) / мужчины (%)	63,9 / 78,6	65 / 70
ОФВ ₁ , л (% _{долж.})	1,11 (38,5)	1,08 (40,2)
Снижение одышки (%)	85,2	85,4
иГКС (%)	60,4	62,1

заболевание, реакция на максимальные дозы комбинаций бронхолитиков с различным механизмом действия (β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов) резко отличалась у исследованных больных не только внутри исследованной популяции, но и от общепринятых наблюдений в клинической практике. В одних случаях наблюдалась обратимость, в других – необратимость, хотя у пациентов отсутствовали какие-либо различия в исходных показателях (возраст, выраженность одышки, функция легких, прием иГКС) [18], как показано в табл. 5.

У 58,8 % больных ХОБЛ с исходным ОФВ₁ 1,10 л (39,3 %_{долж.}) после теста с бронхолитиками ОФВ₁ увеличился на 20 % (230 мл), составляя в среднем 1,33 л. Если определять обратимость как увеличение ОФВ₁ на 15 % и более, без учета абсолютной величины ОФВ₁ в мл, этому критерию отвечали 65,8 % больных. Различие между количеством пациентов с обратимостью и необратимостью было незначительным 73,4 % vs 76,8 %.

Таким образом, существуют очень слабые различия в исходной характеристике показателей больных с обратимостью и необратимостью. Считают, что, скорее всего, они связаны с различием критериев для определения обратимости [18] (табл. 6).

Как уже указывалось выше, ~ 93 % включенных в исследование больных ХОБЛ принимали ЛС, однако эта терапия мало соответствовала рекомендациям и не соответствовала тяжести ХОБЛ больных [2]. Это было наглядно продемонстрировано при подгрупповом анализе применяемых ЛС, в зависимости от тяжести ХОБЛ и региона. По данным, приведенным в табл. 7, можно судить, что исходные показатели (возраст, статус курения и функция легких) соответствуют стадиям тяжести ХОБЛ.

С нарастанием тяжести ХОБЛ увеличивается объем применяемых бронхолитиков ДД, однако > 30 % больных все еще не принимают эти препараты, хотя они и предписаны GOLD [2]. В то же время выявля-

Таблица 7
Исходная характеристика больных в зависимости от тяжести ХОБЛ

	II стадия (n = 2 724)	III стадия (n = 2 620)	IV стадия (n = 522)
Возраст (лет) / муж (%)	64,3 / 72,1	65,1 / 76,3	62,3 / 78,7
Активно курящие (%) / пачек / лет	34,3 / 47,7	27,7 / 49,6	25,9 / 48,9
Длительность ХОБЛ (лет)	9,4	10,1	10,3
ОФВ ₁ , л (%)	1,63 (58,9)	1,12 (40,3)	0,71 (24,7)
ФЖЕЛ, л (%)	3,36 (96,2)	2,95 (83,9)	2,44 (67,0)

но очень большое количество пациентов с ХОБЛ II стадии, принимающих иГКС, вопреки существующим рекомендациям [20], как показано на рис. 1.

Были выявлены региональные различия в частоте применения тех или иных групп ЛС, применение которых также отличалось от указаний GOLD [21] (рис. 2).

Бронхолитики ДД, рекомендованные всем больным с ХОБЛ II стадии, принимают крайне редко в Азии (33,1 %) и несколько чаще – в Европе (63,8 %), ипратропиума бромид – только 18,7 % больных в Латинской Америке, β_2 -агонисты КД мало используются в Азии (38,5 %), но каждый 2-й больной в Азии получает теofilлины (52,3 %). Эти различия, по-видимому, связаны с предпочтениями самих больных или врачей, а также стоимостью лечения [21].

Таким образом, из 46 % больных II стадии ХОБЛ, участвующих в исследовании UPLIFT, только 56 % принимали бронхолитики ДД, хотя, согласно GOLD, эти препараты показаны всем таким больным. Напротив, 58 % пациентов получали иГКС (в Европе – 65 %), которые рекомендованы только при частых обострениях ХОБЛ.

Влияние на функцию легких и зависящее от здоровья качество жизни

При анализе динамики функции легких выявлено, что наибольшим уровнем снижения ОФВ₁ после применения бронхолитиков был у больных, преждевременно выбывших из исследования: 55 ± 4 мл/год в группе тиотропия и 57 ± 4 мл/год в группе плацебо, в то время как у пациентов, участвовавших в исследовании до конца, падение ОФВ₁ было меньше: 38 ± 1 мл/год в группе тиотропия и 40 ± 1 мл/год

Таблица 6
Различия обратимости ХОБЛ с применением разных методов оценки теста

	Обратимость, определенная как Δ ОФВ ₁ ≥ 12 % и ≥ 200 мл		Обратимость, определенная как Δ ОФВ ₁ ≥ 15 %	
	обратимость	необратимость	обратимость	необратимость
n (% от общего количества)	3 083 (52,4)	2 758 (47,6)	3 845 (65,4)	2 036 (34,6)
Возраст (лет) / мужчины (%)	64 (79,1)	65,1 (69,8)	64,5 (73,7)	64,4 (76,5)
Бывшие курильщики (%)	30,5	30,7	29,0	33,7
Анамнез курения (пачек / лет)	50,1 (29,0)	47,4 (26,7)	49,5 (28,3)	47,5 (27,3)
Длительность ХОБЛ (лет)	9,9	10,0	10,10	9,9
ОФВ ₁ (% _{долж.}) / ФЖЕЛ (% _{долж.})	38,4 / 73,7	40,3 / 75,6	36,2 / 71,9	45,2 / 79,7

Динамика ежегодного среднего снижения ОФВ₁ и ФЖЕЛ (мл/год) и качество жизни по SGRQ (баллы)

	Группа тиотропиума		Группа плацебо		Различие между группами (95%-ный ДИ)	p
	n	Снижение в среднем, мл/год	n	Снижение в среднем, мл/год		
ОФВ ₁ до бронхолитика	2 557	30 ± 1	2 413	30 ± 1	0 ± 2 (-4-4)	0,95
ОФВ ₁ после бронхолитика	2 554	40 ± 1	2 410	42 ± 1	-2 ± 2 (-6-2)	0,21
ФЖЕЛ до бронхолитика	2 557	43 ± 3	2 413	39 ± 3	4 ± 4 (-4-12)	0,30
ФЖЕЛ после бронхолитика	2 554	61 ± 3	2 410	61 ± 3	1 ± 4 (-7-9)	0,84
SGRQ, общий балл	2 505	1,25 ± 0,09	2 362	1,21 ± 0,09	0,04 ± 0,13 (-0,2-0,3)	0,78

в группе плацебо. Однако при сравнении снижения ОФВ₁, ФЖЕЛ до и после теста с бронхолитиками, с 30-го дня (равновесное изменение показателей функции легких) после рандомизации и до окончания лечебного периода, значимые различия между группами отсутствовали (табл. 8).

При индивидуальном анализе увеличение ОФВ₁ и ФЖЕЛ в группе тиотропия до и после бронхолитика было более значимым, чем в группе плацебо, и эти изменения отмечались при всех визитах после рандомизации. При этом среднее повышение ОФВ₁ в группе тиотропия колебалось от 87 до 103 мл до бронхолитика и от 47 до 65 мл после бронхолитика ($p < 0,001$). При подгрупповом анализе у 1 554 больных, исходно не принимавших ни ИГКС, ни β_2 -агонисты ДД, наблюдалась аналогичная тенденция: уровень снижения ОФВ₁ был меньше в группе тиотропия (40 ± 3 мл) по сравнению с группой плацебо (47 ± 3 мл; $p = 0,046$).

При подгрупповом анализе данных спирометрии 3 418 больных (от начала исследования и до 30 дней после окончания лечебного периода) было обнаружено различие в среднем уровне снижения ОФВ₁ после бронхолитической пробы, которое составило 27 мл/год в группе тиотропия и 32 мл/год в группе плацебо ($p = 0,01$). До бронхолитика среднее снижение ОФВ₁ за этот же период не отличались в группах тиотропия и плацебо: 15 мл/год и 17 мл/год соответственно ($p = 0,25$).

Таким образом, среднее снижение ОФВ₁ до бронхолитика составило 30 мл/год и 41 мл/год – после

бронхолитика в обеих группах, что значительно меньше, чем в других длительных исследованиях, в которых изучалась эффективность ИГКС [8–10]. Этот уровень был меньше, чем в исследовании комбинации сальметерола / флутиказона пропионата, сальметерола и флутиказона в сравнении с плацебо (TORCH), где уровень ежегодного падения ОФВ₁ составил 42 мл/год (на фоне монотерапии сальметеролом и флутиказоном), 39 мл/год (сальметерол / флутиказона пропионат) и 55 мл/год (плацебо) [22]. У такого отличия показателей в исследовании UPLIFT, по сравнению с другими, может быть несколько причин.

1. По условиям протокола больным разрешалось применять любые респираторные ЛС за исключением антихолинергических. Обследуемые принимали все группы бронхолитиков, лечение было очень интенсивным и в периоды обострений ХОБЛ.
2. Многие участники UPLIFT ранее имели зависимость от табакокурения. Только 30 % больных отметили в своих дневниках, что исходно они были активными курильщиками, по сравнению с 38–90 % в других исследованиях [8–10].
3. Крайне важно, что в UPLIFT средний уровень ежегодного снижения ОФВ₁ приблизился к уровню здоровых некурящих лиц или прекративших курить больных с ХОБЛ легкой и умеренной тяжести [2].

В ходе исследования у больных ХОБЛ наблюдались достоверные различия в абсолютном изменении

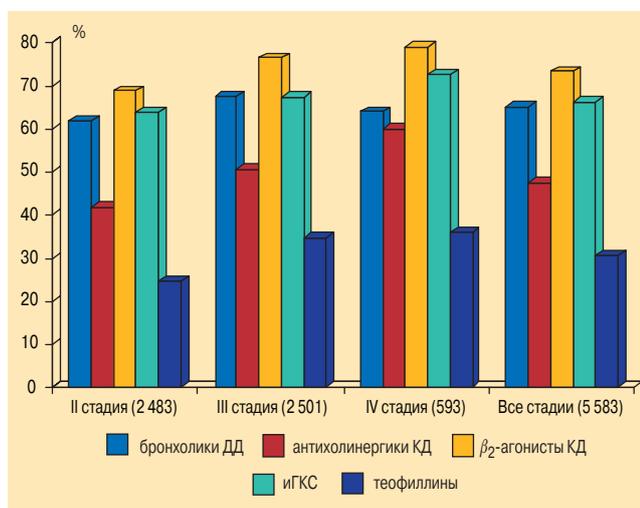


Рис. 1. Лекарственные средства (%), принимаемые больными в зависимости от стадии ХОБЛ (кол-во пациентов)

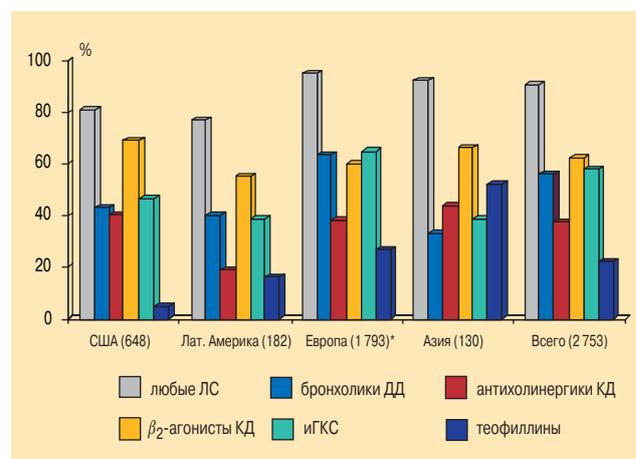


Рис. 2. Лекарственные средства (%), принимаемые больными ХОБЛ II стадии в зависимости от региона (кол-во пациентов) Примечания: * – объединенные данные по Европе, Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке.

Обострения ХОБЛ и обострения, приведшие к госпитализации

Показатели	Группа тиотропия	Группа плацебо	ОР (95%-ный ДИ)	p
Пациент / год	0,73 ± 0,02	0,85 ± 0,02	0,86 (0,81–0,91)	< 0,001
Обострения, приведшие к госпитализации, пациент / год	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,94 (0,82–1,07)	0,34
Количество дней обострений на пациента / год	12,31 ± 0,32	13,64 ± 0,35	0,89 (0,83–0,95)	0,001
Количество дней госпитализации на пациента / год	3,17 ± 0,17	3,13 ± 0,17	1,01 (0,87–1,18)	0,86
Общее число обострений, n (%)	2 001 (67,0)	2 049 (68,2)	Невозможно определить	0,35
Обострения, приведшие к госпитализации, n (%)	759 (25,4)	831 (27,0)	Невозможно определить	0,18

общего количества баллов SGRQ с колебаниями от 2,3–3,3 балла ($p < 0,001$) в пользу тиотропия во всех точках наблюдения, однако они не были клинически значимыми. Средняя разница между группами в общем количестве баллов SGRQ во всех точках была 2,7 (95%-ный ДИ – 2,0–3,33) в пользу тиотропия ($p < 0,001$). При индивидуальном анализе оказалось, что у большого количества больных в группе тиотропия, по сравнению с группой плацебо, отмечались улучшения с уменьшением на ≥ 4 балла в общем количестве баллов SGRQ: 49 % vs 41 % через 1 год, 48 % vs 39 % через 2 года, 46 % vs 37 % через 3 года и 45 % vs 36 % через 4 года ($p < 0,001$). Не было различий в уровне снижения баллов SGRQ между группами в период от 6 мес. и до конца исследования (табл. 8).

Обострения

У больных в группе тиотропия значимо увеличился временной интервал до 1-го обострения – в среднем 16,7 мес. (95%-ный ДИ – 14,9–17,9), в сравнении с 12,5 мес. в группе плацебо (95%-ный ДИ – 11,5–13,8). Кроме того, удлинился период до 1-й госпитализации, связанной с обострением ХОБЛ; ОР составило 0,86 (95%-ный ДИ – 0,81–0,91) и 0,86 (95%-ный ДИ – 0,78–0,95) соответственно. В группе тиотропия на 14 % ($p < 0,001$) снизилось число обострений, а число обострений, приведших больных к госпитализации, в группах не различалось (табл. 9).

При подгрупповом анализе были выделены следующие факторы, значимо связанные с обострениями в предыдущие годы: ОФВ₁, анамнез курения (па-

чек / лет), ИМТ, общий балл SGRQ, незапланированные визиты к врачу в предшествующие годы, обращение за неотложной помощью, госпитализации или назначение антибиотиков или системных ГКС [23]. Авторы считают, что эти различия в исходной характеристике показателей больных, участвующих в клинических исследованиях ХОБЛ, могут быть использованы для прогнозирования жизнеугрожающих обострений в последующие годы.

Смертность

По условиям протокола, анализу подвергались все случаи смертельного исхода за 4 года и 30 дней (1 470 дней) с момента принятия 1-й дозы исследуемого препарата в обеих группах и все случаи преждевременного выбывания больных из исследования по любой причине. Все выбывшие больные весь период исследования находились под контролем исследователей (телефонные контакты). Вне зависимости от рандомизации им был разрешен прием любых ЛС, включая и тиотропий, исходя из реальной клинической практики. Всего был зарегистрирован 941 летальный исход, из них 14,9 % – в группе тиотропия и 16,5 % – в группе плацебо (ОР – 0,89 (95%-ный ДИ – 0,79–1,02)). При анализе летальности за 1 440 дней умер 921 больной: 14,4 % – в группе тиотропия и 16,3 % – в группе плацебо (ОР – 0,87 (95%-ный ДИ – 0,76–0,99)).

В подгрупповом промежуточном анализе летальных исходов предикторами смертности были: пожилой возраст, мужской пол, IV стадия ХОБЛ, анамнез курения (~ 91 пачек / лет по сравнению с 48 пачками / лет у выживших), высокий общий балл SGRQ, кислородотерапия в домашних условиях (у умерших – почти в 2 раза чаще), прием иГКС [24] (табл. 10).

Нежелательные явления

В обеих группах НЯ, серьезные НЯ (СНЯ) и фатальные события возникали с примерно одинаковой частотой (табл. 11). В группе тиотропия и плацебо наиболее частой причиной НЯ были расстройства со стороны нижних дыхательных путей, включая обострение ХОБЛ, пневмонию и одышку. В то же время частота дыхательной недостаточности и инфаркта миокарда была больше в группе плацебо (табл. 11).

С частотой ≥ 1 % в обеих группах регистрировались СНЯ со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, представленные в табл. 12.

Таблица 10
Предикторы смертности больных ХОБЛ

Показатели	Выжившие (n = 5 744)	Умершие (n = 259)	p
Возраст (лет)	64,3	68,2	< 0,0001
Мужчины (%)	74,2	85,5	< 0,0001
ОФВ ₁ , л (%)	1,10 (39,5)	0,93 (35,9)	< 0,0001
ФЖЕЛ (л)	2,63	2,49	0,0084
Стадии ХОБЛ: II / III / IV (%)	22 / 54 / 23	15 / 52 / 33	< 0,0002
Анамнез курения (пачек / лет)	48,0	90,73	Не значимо
Общий балл SGRQ	45,8	50,73	< 0,0001
Кислородотерапия на дому (%)	4,6	8,4	0,0063
иГКС (%)	31,2	37,8	0,0155

Таблица 11
Частота фатальных событий и СНЯ у больных ХОБЛ

НЯ	Группа тиотропия	Группа плацебо	ОР (95%-ный ДИ)
Фатальные события, <i>n</i> (%)	381 (12,8)	411 (13,7)	0,84 (0,73–0,97)
Нижние дыхательные пути, включая обострение ХОБЛ (%)	64,8	66,1	0,84 (0,79–0,89)
Пневмония (%)	14,5	13,9	0,96 (0,84–1,10)
Одышка (%)	12,2	14,7	0,75 (0,65–0,86)
Дыхательная недостаточность (<i>n</i>)	88	120	0,67 (0,51–0,89)
Инфаркт миокарда (<i>n</i>)	67	85	0,73 (0,53–1,00)
Инсульт (<i>n</i>)	82	80	0,95 (0,70–1,29)

В группе тиотропия СНЯ встречались реже, по сравнению с группой плацебо, включая хроническую сердечную недостаточность, обострения ХОБЛ или дыхательную недостаточность. Сопутствующими НЯ у таких больных были присущие антихолинергическим ЛС сухость во рту и запоры.

Заключение

Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности тиотропия в дозе 18 мкг 1 раз в сутки в течение 4 лет у 5 993 больных ХОБЛ выявило, что данный препарат оказывал положительное влияние на все изучаемые показатели: функцию легких, выраженность симптомов, показатели качества жизни, частоту и тяжесть обострений и смертность. Назначение тиотропия пациентам с ХОБЛ, которые принимали и другие респираторные ЛС в течение 4-летнего периода, не привело к изменению функции легких: остановить снижение ОФВ₁ не удалось, что на самом деле и невозможно. Однако выявлено важное преимущество тиотропия в поддержании функции легких в течение 4 лет, а также его положительное влияние на качество жизни больных ХОБЛ, снижение обострений, в т. ч. и приводящих к госпитализации. В результате использования данного препарата снизился уровень смертности от сердечных и респираторных нарушений, включая дыхательную недостаточность.

торных нарушений, включая дыхательную недостаточность.

Литература

1. Jemal A., Ward E., Hao Y. et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *J. A. M. A.* 2005; 294: 1255–1259.
2. GOLD. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Update 2006. Available at: <http://www.goldcopd.org/GuidelinesResources.asp?l1=2&l2=0>.
3. Garcia-Ayremick J., Ferrero E., Felez M.A. et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 100–105.
4. Antonelli Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2794–2800.
5. Suissa S., McGhan R., Niewoehner D., Make B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4 (7): 535–542.
6. Quassem A., Snow V., Shekelle P. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann. Inter. Med.* 2007; 147 (9): 633–638.
7. Gartlehner G., Hansen R.A., Carsson S.S. et al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD:

Таблица 12
Частота СНЯ на 100 пациентов / год

НЯ	Группа тиотропия, <i>n</i> = 2 986	Группа плацебо, <i>n</i> = 3 006	ОР (95%-ный ДИ)
Сердечно-сосудистые нарушения	3,56	4,21	0,84 (0,71–0,98)*
Стенокардия	0,51	0,36	1,44 (0,91–2,26)
Фибрилляция предсердий	0,74	0,77	0,95 (0,68–1,33)
Сердечная недостаточность	0,61	0,48	1,25 (0,84–1,87)
Хроническая сердечная недостаточность	0,29	0,48	0,59 (0,37–0,96)*
Коронарная болезнь сердца	0,21	0,37	0,58 (0,33–1,01)
Инфаркт миокарда	0,69	0,97	0,71 (0,51–0,99)*
Нижние дыхательные пути	11,32	13,47	0,84 (0,77–0,92)*
Бронхит	0,37	0,31	1,20 (0,73–1,98)
Обострения ХОБЛ	8,19	9,70	0,84 (0,76–0,94)*
Одышка	0,38	0,62	0,61 (0,40–0,94)*
Пневмония	3,28	3,46	0,95 (0,81–1,11)
Дыхательная недостаточность	0,90	1,31	0,69 (0,52–0,92)*

Примечание: * – $p < 0,05$.

- A systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann. Fam. Med.* 2006; 4 (3): 253–262.
8. *Wise R., Connett J., Weinmann G. et al.* Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
 9. *Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking: European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
 10. *Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al.* Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
 11. *Vincken W., van Noord J.A., Greefborst A.P.M. et al.* Improved health outcomes in patients COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
 12. *Anzuetto A., Tashkin D., Menjoge S. et al.* One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm. Pharmac. Ther.* 2005; 18: 75–81.
 13. *Tonnel A.B., Perz T., Grosbois J.M. et al.* Improvement in HRQoL of COPD patients after 9 months's treatment with tiotropium bromide: use of a new scale for daily medical practice. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 290s.
 14. *Cassaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al.* Long-term evaluation of once-daily inhaled dosing with tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
 15. *Dusser D., Bravo M.-L., Iacono P.* The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (5): 1076.
 16. *Tashkin D.P., Celli B., Seen S. et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
 17. American Thoracic Society. Standardisation of spirometry; 1994 update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1107–1136.
 18. *Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. et al.* Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 742–750.
 19. *Celli B., Decramer M., Tashkin D. et al.* Differences in baseline FEV1 and tobacco use in COPD patients from different racial subgroups. In: *Proceedings of the ATS Intern Conference.* San Francisco; 2007. Abs. 849.
 20. *Tashkin D.P., Celli B., Decramer M. et al.* Prescribing patterns according to COPD treatment guideline in patients enrolled in a global clinical trial. In: *Proceedings of the ATS International Conference.* San Diego; 2006. Abs. 274.
 21. *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.
 22. *Decramer M., Celli B., Tashkin D. et al.* Regional differences in the treatment of patients with moderate COPD in a global clinical trial. In: *16th Annual congress of ERS 2006.* Munich; 2006.
 22. *Decramer M., Tashkin D.P., Celli B. et al.* Predictors exacerbations of COPD in a large global clinical trial. In: *Proceedings of the ATS International Conference.* San Diego; 2006. Abs. 271.
 23. *Celli B., Decramer M., Tashkin D.P. et al.* Predictors of mortality in a large global CPD clinical trial. In: *Proceedings of the ATS International Conference.* San Diego; 2006. Abs. 726.
 24. *Kesten S.F., Jara M., Wenrworth C., Lapes S.* Pooled clinical trial analysis of the safety of the tiotropium. *Chest* 2006; 130: 1695–1703.

Информация об авторе

Цой Алла Николаевна – д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (495) 915-39-01; e-mail: atsoy@bk.ru.

Поступила 09.02.09

© Цой А.Н., 2009

УДК 616.24-036.12-085.2