

A.M. Yohannes, M.J. Connolly, N.A. Hanania

Десять лет применения тиотропия: клинические эффекты и перспективы для пациентов

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является прогрессирующим инвалидирующим состоянием с необратимой обструкцией дыхательных путей, которая становится причиной одышки. Это воспалительное заболевание с системными эффектами часто связано с несколькими сопутствующими заболеваниями. При недостаточном лечении у пациентов с ХОЗЛ от умеренной до тяжелой степени могут возникать два или более обострений в год. Частые обострения связаны со снижением функции легких, прогрессирующей одышкой, нарушением физического функционирования и качества жизни больных.

Ингаляционные бронходилататоры длительного действия составляют основу поддерживающей терапии ХОЗЛ. К ним относятся холинолитик (тиотропий) и β2-агонисты — формотерол, салметерол и индакатерол. Тиотропий и β2-агонисты длительного действия рекомендованы в качестве поддерживающей терапии первой линии для пациентов с ХОЗЛ от умеренной до тяжелой степени экспертами Глобальной инициативы по ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) и Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence). Эволюция терапии от бронходилататоров кратковременного действия с применением несколько раз в сутки до препаратов длительного действия с применением 1 или 2 раза в сутки существенно улучшает результаты лечения. И тиотропий, и β2-агонисты эффективно улучшают функцию легких и качество жизни, снижают частоту обострений ХОЗЛ и связанных с ними госпитализаций. Стабильный бронходилатационный эффект тиотропия бромид, который сохраняется в течение 24 ч, делает возможным его применение один раз в сутки, что является несомненным терапевтическим преимуществом.

Он удобен для самостоятельного применения больными и может улучшить соблюдение ими режима лечения.

Тиотропия бромид был выведен на рынок в 2002 г. и сегодня широко применяется в более чем 110 странах мира. Опыт применения составляет более 25 млн пациенто-лет. Доказана способность тиотропия улучшать проходимость дыхательных путей, уменьшать гиперинфляцию, повышать переносимость физической нагрузки, качество жизни пациентов с ХОЗЛ, а также снижать частоту обострений и смертность по сравнению с плацебо.

В данном обзоре рассмотрена доказательная база тиотропия за последние десять лет для оценки его эффективности по сравнению с другими видами терапии ХОЗЛ, такими как β2-агонисты длительного действия. Кроме того, оценивается профиль безопасности тиотропия, его влияние на качество жизни больных ХОЗЛ.

Долгосрочная безопасность тиотропия бромид

В 2006 г. Kesten S. et al. опубликовали метаанализ 19 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических

исследований длительностью до 12 мес, в котором оценивали безопасность и побочные эффекты тиотропия (n=4435) по сравнению с плацебо (n=3384). Тиотропий превосходил плацебо, обеспечивая уменьшение симптомов одышки на 36%, частоты обострений ХОЗЛ — на 28%, снижение смертности от всех причин — на 24% и смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний — на 43%.

В 2008 г. Singh S. et al. изучали эффективность и безопасность тиотропия по результатам 17 исследований с участием 13 645 пациентов и длительностью наблюдения от 6 нед до 5 лет. Из них 6984 вошли в группу тиотропия, а 6661 — в группы плацебо или препаратов сравнения (салметерола, ипратропия или сальбутамола). Было установлено, что лечение тиотропиом связано с повышенным риском инфаркта миокарда (относительный риск 1,52; 95% доверительный интервал 1,04-2,22), инсульта (ОР 1,46; 95% ДИ 0,81-2,62), смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,92; 95% ДИ 1,23-3,00), а также с повышением уровня смертности от всех причин (ОР 1,29; 95% ДИ 1,00-1,65) по сравнению с плацебо или препаратами сравнения. Эти результаты послужили поводом для беспокойства среди врачей и больных, а также активны дискуссий в научных кругах.

Для уточнения вопросов долгосрочной безопасности тиотропия в 2010 г. Celli B. et al. провели метаанализ 30 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований с участием 10 846 (тиотропий) и 8699 (плацебо) пациентов, за которыми наблюдали от 4 нед до 4 лет. Было установлено, что частота смертельных исходов от любых причин составляла 3,44 на 100 пациенто-лет в группах тиотропия и 4,10 в группах плацебо, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — 2,15 и 2,67 на 100 пациенто-лет соответственно на фоне лечения тиотропиом по сравнению с плацебо. Кроме того, тиотропий более эффективно уменьшал частоту случаев инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта (на 22, 18 и 3% соответственно) по сравнению с плацебо. Одной из сильных сторон этого метаанализа было включение исследования с наибольшим периодом наблюдения — UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium). Это было четырехлетнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование тиотропия (n=2987) по сравнению с плацебо (n=3006). В UPLIFT тиотропий снижал частоту обострений ХОЗЛ на 14% и смертность от всех причин на 11% по сравнению с плацебо. Тиотропий продлевал время до первого обострения в среднем на 16 мес по сравнению с 12,5 мес в группе плацебо. На фоне лечения тиотропиом отмечалась достоверная положительная динамика средних оценок по Респираторному опроснику св. Георгия (SGRQ): на 2,3-3,3 балла по сравнению с плацебо (p<0,001) за весь период наблюдения. Кроме того, у значительного числа больных ХОЗЛ в группе тиотропия констатировалось улучшение оценок по SGRQ более чем на 4 балла, что расценивается как клинически значимое улучшение. Это и другие исследования

достоверно подтверждают превосходство тиотропия над плацебо в отношении улучшения клинических исходов ХОЗЛ.

Тиотропия бромид по сравнению с β2-агонистами длительного действия и другими антихолинергическими препаратами

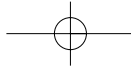
Briggs D.D. et al. (2006) сравнивали влияние тиотропия бромид (n=328) и салметерола (n=325) на функцию легких и частоту обострений ХОЗЛ в трехмесячном исследовании. Тиотропий статистически достоверно и значительно повышал объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV1) по сравнению с салметеролом (на 167 мл по сравнению с 130 мл относительно исходных значений, p<0,01). Различий в частоте обострений ХОЗЛ или нежелательных явлений между двумя группами не отмечалось. Однако в группе тиотропия реже применялись средства экстренной терапии. По результатам этого исследования нельзя оценить, повлияло ли увеличение FEV1 на выраженность одышки или качество жизни больных, поскольку эти параметры не изучались.

Vogelmeier C. et al. (2011) в масштабном одностороннем исследовании POET-COPD сравнивали долгосрочную эффективность тиотропия в дозе 18 мкг 1 раз в сутки (n=3707) и салметерола в дозе 50 мкг 2 раза в сутки (n=3669). Основной целью исследования было оценить профилактический эффект препаратов в отношении обострений у пациентов с ХОЗЛ. Лечение тиотропиом по сравнению с салметеролом обуславливало более длительный период до любого первого обострения (187 дней по сравнению с 145) и 17% снижение риска обострений (ОР 0,83; 95% ДИ 0,77-0,90, p<0,001), а также увеличение времени до первого серьезного обострения со снижением риска на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,61-0,85, p<0,001). Кроме того, тиотропий также снижал количество серьезных обострений в год на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,66-0,82, p<0,001). Группы сравнения не различались по количеству неблагоприятных явлений, случаев прекращения лечения, количеству пациентов, которым потребовалась госпитализация, и показателям смертности.

В относительно небольшом 6-недельном исследовании (n=71) van Noord J.A. et al. (2005) изучали эффективность тиотропия в дозе 18 мкг один раз в сутки и формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки, а также комбинации этих препаратов. Исследование проводилось по двойному слепому перекрестному дизайну с тремя группами пациентов. Первичной конечной точкой служило улучшение FEV1. Тиотропий достоверно улучшал FEV1 в дневное время по сравнению с формотеролом. Комбинация тиотропия и формотерола значительно эффективнее улучшала FEV1 по сравнению с любым из препаратов отдельно. В более крупном 6-недельном исследовании (n=155) с аналогичным дизайном Hanania N.A. et al. (2009) получили похожие результаты. Статистически достоверных различий в отношении нежелательных явлений между группами не было.

В 2010 г. Donohue J.F. et al. сравнивали эффективность тиотропия бромид в дозе 18 мкг один раз в сутки (n=420), индакатерола в дозе 150 мкг 2 раза в сутки (n=420) и индакатерола в дозе 300 мкг 2 раза в сутки (n=418). 26-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах также включало группу плацебо (n=435). По его результатам, обе дозы индакатерола, а также тиотропий существенно повышали

Advertisement for SPIRIVA (tiotropium bromide). It features an image of two people walking in a park. Text includes 'СПИРИВА®: єдина база терапія ХОЗЛ, рекомендована GOLD для всіх типів пацієнтів', 'СПИРИВА® один раз на день', and '«Цінність для здоров'я»' (Value for Health) program details.



FEV₁: на 180 мл и 140 мл соответственно. На 26-й неделе в обеих группах индакатерола наблюдалось статистически достоверное улучшение общей оценки по SGRQ и динамического индекса одышки (TDI). Тиотропий обеспечил статистически значимую разницу по индексу TDI, но не по общему показателю SGRQ. Группы индакатерола и тиотропия не различались по частоте нежелательных явлений. Для адекватного сопоставления эффективности индакатерола и тиотропия требуется проведение дополнительных исследований с длительностью наблюдения не менее одного года.

Kerwin E. et al. (2012) изучали эффективность и безопасность нового бронходилататора NVA237 (гликопиррония бромид) в дозе 50 мкг один раз в сутки по сравнению с тиотропием в дозе 18 мкг один раз в сутки и плацебо в 52-недельном исследовании. Установлено, что NVA237 превосходил плацебо и был сопоставим с тиотропием в отношении улучшения функции легких, общего состояния здоровья, устранения одышки, снижения частоты обострений и применения средств экстренной терапии у пациентов с ХОЗЛ от умеренной до тяжелой степени. Количество больных с клинически значимым улучшением по SGRQ (снижение на ≥4 баллов) было сопоставимым в группах NVA237 (54,3%) и тиотропия (59,4%) по сравнению с плацебо (50,8%). Холинолитические побочные эффекты, такие как сухость во рту и инфекции мочевыводящих путей, редко отмечались во всех трех группах исследования. У 4 пациентов в группе NVA237 возникла фибрилляция предсердий, в группах плацебо и тиотропия не зарегистрировано ни одного случая. NVA237 может стать альтернативой тиотропию для больных ХОЗЛ от умеренной до тяжелой степени, однако для подтверждения эффективности и безопасности NVA237 по сравнению с тиотропием требуются дополнительные исследования с длительностью наблюдения не менее 1 года и большими размерами выборки.

Приверженность пациентов к лечению тиотропием

Лишь немногие исследователи изучали соблюдение больными режима лечения ингаляционными препаратами, содержащими тиотропий. По результатам двух крупных ретроспективных исследований баз данных врачей назначений в Нидерландах и Канаде пациенты значительно лучше соблюдали режим лечения тиотропием (регулярность ингаляций), чем другими препаратами для лечения ХОЗЛ.

Например, в Нидерландах почти 37% больных, которым впервые назначили тиотропий, продолжали ингаляции в течение 1 года. Для ипратропия показатель удержания на препарате в течение года составил 14%, для β₂-агонистов длительного действия – 13%, для β₂-агонистов длительного действия в комбинации с ингаляционными кортикостероидами – 17% (Breeckveldt-Postma N.S. et al., 2007). В канадском однолетнем исследовании приверженность к лечению тиотропием составила 53%, что существенно выше по сравнению с другими видами терапии (от 7 до 30%; для всех сравнений p<0,001), включая ипратропий, ипратропий + сальбутамол, формотерол, формотерол + будесонид, сальметерол и сальметерол + флутиказон (Cramer J.A. et al., 2007).

Важно, чтобы при назначении терапии медицинские специалисты обучали пациентов использованию ингалятора и проводили регулярный контроль применения препарата.

Влияние тиотропия на исходы, важные для пациентов

Качество жизни, связанное с состоянием здоровья. В 2011 г. Yohannes A.M. et al. опубликовали результаты метаанализа 20 исследований с участием в общей сложности 22 468 пациентов с ХОЗЛ, в котором изучали влияние терапии тиотропием на качество жизни больных. В группе тиотропия значительно больше пациентов достигло клинически значимого

улучшения по SGRQ (на 4 балла), чем в группе плацебо. Кроме того, по данным Кокрановского метаанализа 22 исследований, опубликованного в 2012 г. (Karner C. et al.), тиотропий статистически достоверно улучшал качество жизни больных ХОЗЛ (по опроснику SGRQ) по сравнению с плацебо (отношение шансов – 2,89; 95% ДИ от –3,35 до –2,44; p<0,001).

Одышка. В двух исследованиях (n=1489) регистрировали процент пациентов с ХОЗЛ, у которых достигалось клинически значимое улучшение функции внешнего дыхания по TDI при применении тиотропия по сравнению с плацебо (Casaburi R. et al., 2002; Brusasco V. et al., 2003). Их данные были дополнительно подтверждены метаанализом Halpin D. et al. (2009), который показал статистически значимое улучшение параметра одышки в пользу тиотропия по сравнению с плацебо (ОР 1,96; 95% ДИ 1,58–2,44; p<0,001), хотя эти улучшения не достигли клинически значимых пороговых значений по SGRQ.

Обострения ХОЗЛ. В недавнем Кокрановском обзоре 22 исследований изучалась эффективность тиотропия по сравнению с плацебо в профилактике обострений и госпитализаций пациентов с ХОЗЛ (Karner C. et al., 2012). Терапия тиотропием значительно снизила количество больных, страдающих от обострений (ОР 0,78; 95% ДИ 0,70–0,87). Было подсчитано, что тиотропий необходимо назначить 16 пациентам (95% ДИ 10–36) в год для того, чтобы избежать обострений у одного больного. Кроме того, терапия тиотропием обусловила меньшее количество госпитализаций в связи с обострениями ХОЗЛ по сравнению с плацебо.

В ретроспективном исследовании с использованием базы данных национальной службы здравоохранения (средний период наблюдения – 4,65 года) Short P.M. et al. (2012) изучали потенциальную пользу тиотропия в комбинации с ингаляционными кортикостероидами и β₂-агонистами длительного действия (n=1875) по сравнению с комбинацией ИКС + β₂-агонисты

длительного действия (n=996). Согласно их тройная терапия тиотропием более эффективна, чем двойная (ИКС + β₂-агонисты). Комбинированная тройная терапия обеспечила снижение уровня смертности от всех причин на 35% (95% ДИ 0,57–0,75; p=0,001), снижение частоты госпитализаций на 15% (95% ДИ 0,73–0,99; p=0,04) и уменьшение применения пероральных кортикостероидов на 29% (95% ДИ 0,63–0,80; p<0,001) по сравнению с двойной терапией. Эти результаты свидетельствуют в пользу тройной терапии с тиотропием для лечения пациентов с ХОЗЛ от умеренной до тяжелой степени. Однако для подтверждения преимуществ тройной терапии перед двойной требуются дополнительные проспективные рандомизированные контролируемые исследования с более длительными периодами наблюдения.

Заключение

Таким образом, по результатам многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и их метаанализов можно заключить, что тиотропий обладает клинической эффективностью для улучшения функции легких, качества жизни и облегчения одышки у больных ХОЗЛ от умеренной до тяжелой степени. Несмотря на то что профиль безопасности тиотропия является образцовым по сравнению с плацебо, у некоторых пациентов могут возникать антихолинергические явления, такие как сухость во рту. Для оценки эффективности и безопасности тиотропия по сравнению с новыми β₂-агонистами длительного действия, такими как индакатерол и вилантерол, а также новыми антихолинергическими средствами, такими как аclidиния бромид и NVA237 (гликопиррония бромид), требуются дополнительные исследования.

Статья напечатана в сокращении.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.
2013; 8: 117–125.



Анкета читателя

Здоров'я України®

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**«Медична газета «Здоров'я України»,
03151, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 1.**

Укажите сведения, необходимые для базы данных тематического номера «Пульмонология. Аллергология. Риноларингология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

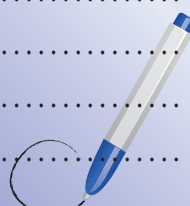
корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:



Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер «Пульмонология. Аллергология. Риноларингология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть?

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера «Пульмонология. Аллергология. Риноларингология»?

На какую тему?

Является ли для Вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

