

Применение тиотропия у пациентов с ХОЗЛ средней тяжести, которые ранее не получали поддерживающего лечения: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по лечению ХОЗЛ (GOLD) пациентам с постбронходилатационным ОФВ₁ менее 80% от должного и соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 следует назначать поддерживающее лечение. Однако результаты ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что в большинстве случаев пациент не получает поддерживающей терапии до развития тяжелой обструкции дыхательных путей с выраженными симптомами.

Вторичный анализ результатов исследований UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) и TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) показал, что прием бронходилататоров длительного действия замедляет снижение ОФВ₁ у пациентов с ХОЗЛ II стадии по классификации GOLD. Также установлено, что терапия тиотропием имеет преимущества у тех больных, которые ранее не принимали длительнодействующие бронходилататоры или ингаляционные кортикостероиды (ИКС).

Однако в исследовании UPLIFT большинство пациентов получали поддерживающую терапию. Только 38% больных из группы тиотропия и 27% — из группы плацебо ранее не получали поддерживающее лечение и менее четверти пациентов никогда не принимали какие-либо длительнодействующие β₂-агонисты или ИКС. Следовательно, до конца не установлено отдаленное влияние тиотропия на функцию легких при применении в качестве первого и единственного препарата для поддерживающей терапии у больных ХОЗЛ средней тяжести.

Также недостаточно данных относительно влияния фармакотерапии на физическую активность при ХОЗЛ средней тяжести. Установлено, что у пациентов с тяжелым ХОЗЛ (среднее ОФВ₁ 43-44% от должного) лечение тиотропием ассоциируется с уменьшением динамической гиперинфляции, одышки и, следовательно, с повышением толерантности к физическим нагрузкам. При сочетании приема тиотропия с легочной реабилитацией у пациентов со средним ОФВ₁ 34% от должного также наблюдается уменьшение одышки и улучшение самочувствия. Все еще остается открытым вопрос о том, влияют ли эти изменения на уровень физической активности. Ранее уже было проведено несколько исследований, в которых изучали физическую активность при легком течении ХОЗЛ, и установлено, что у большинства больных наблюдается существенное снижение толерантности к нагрузкам, однако недоступны данные о фармакотерапии этих пациентов.

Т. Troosters и соавт. (2014) было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое (10 стран, 70 клиник) исследование в параллельных группах, целью которого было изучить динамику функции легких при применении тиотропия в дозе 18 мкг/сут у пациентов с ХОЗЛ средней тяжести. В этом исследовании тиотропий был первым и единственным препаратом, назначаемым для поддерживающей терапии. Это одно из первых исследований, в котором физическую активность больных ХОЗЛ на фоне фармакотерапии оценивали с помощью валидизированного прибора в относительно большой популяции.

Материалы, методы и дизайн исследования

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 40-80 лет с анамнезом курения ≥10 пачко-лет, диагнозом ХОЗЛ II стадии согласно классификации GOLD (ОФВ₁ 50-80% от должного), оценкой по шкале одышки (MRC) ≥2. Исключали пациентов, которые принимали любые препараты поддерживающей терапии ХОЗЛ за 6 мес до скрининга, системные кортикостероиды, а также с диагнозом астмы, муковисцидоза, инфекциями верхних и нижних дыхательных путей или обострениями ХОЗЛ за 6 нед до или во время скрининга.

После 4-недельного скринингового периода отобранных пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группы тиотропия (18 мкг/сут) или плацебо. Прием назначенных препаратов осуществлялся пациентами самостоятельно по утрам с помощью одинакового для тиотропия и плацебо доставочного устройства HandiHaler в течение 24 недель.

Участникам обеих групп также разрешалось принимать сальбутамол по требованию в качестве скоромощного средства. Все остальные препараты, влияющие на функцию легких и воспаление, включая кортикостероиды, на время проведения исследования были запрещены.

Первичной конечной точкой служила площадь области под кривой, отражающей изменение ОФВ₁ в течение первых 3 ч после приема дозы препарата (ППК₀₋₃).

Ответ на терапию оценивали по межгрупповым различиям в динамике этого показателя за 24 недели.

В качестве вторичных исходов учитывали другие параметры спирографии, физическую активность и энергозатраты больных, субъективные оценки состояния здоровья и работоспособности врачами и пациентами. В качестве показателей безопасности регистрировались все побочные эффекты, серьезные побочные эффекты и обострения ХОЗЛ.

Спирометрию по критериям Американского торакального общества выполняли за 4 нед до рандомизации (в период скрининга), в неделю рандомизации (исходные показатели), на 8, 16-й и 24-й неделях (конечные показатели).

Физическую активность и затраты энергии пациентов измеряли с помощью валидизированного наручного монитора SenseWear Armband производства BodyMedia, США. Определяли общее время в минутах за сутки, в течение которого пациенты выполняли легкие, средние или интенсивные физические нагрузки.

Исходно и во время всех визитов работающие пациенты заполняли опросник продуктивности труда и нарушения работоспособности WPAI (The Work Productivity and Activity Impairment). Этот простой 6-пунктовый инструмент самооценки применяется в исследованиях в области ХОЗЛ впервые.

Результаты

Пациенты

С апреля 2007 г. по июль 2010 г. в рамках исследования из 457 пациентов 238 были рандомизированы в группу тиотропия и 219 — в группу плацебо. 27 участников из группы тиотропия и 21 из группы плацебо досрочно выбыли из исследования по разным причинам, в частности в связи с нарушением протокола или отказом от участия. Только по одному случаю выбывания из исследования в каждой группе были обусловлены побочными эффектами, вызванными приемом препарата. Исходные демографические показатели и характеристики течения ХОЗЛ были сопоставимыми. Средний возраст пациентов в популяции составил 62 года, преобладали мужчины (68%). Постбронходилатационный ОФВ₁ составил 1,93 л (66% от должного). 41% пациентов группы тиотропия и 37% группы плацебо работали. Исходные оценки по опроснику WPAI были сопоставимыми; влияние болезни на работоспособность было незначительным в обеих группах.

Функция легких

По первичной конечной точке — средней разнице ППК₀₋₃ ОФВ₁ на 24-й неделе по сравнению с исходной — тиотропий превзошел плацебо: 0,19±0,27 л против -0,03±0,22 л (среднеквадратическая разность средних 0,23 л; 95% доверительный интервал от 0,18 до 0,27; p<0,001). Соответствующие средние изменения ППК₀₋₃ ФЖЕЛ на 24-й неделе по сравнению с исходными составили 0,23±0,47 л в группе тиотропия и -0,06±0,37 л в группе плацебо (среднеквадратическая разность средних 0,31 л; 95% ДИ 0,24-0,38; p<0,001).

Динамика показателя минимального ОФВ₁ после приема дозы препарата (на 24-й неделе по сравнению с исходным) также подтвердила превосходство тиотропия: 0,08±0,27 л против -0,05±0,22 л в группе плацебо (среднеквадратическая разность средних 0,14 л; 95% ДИ 0,09-0,18; p<0,001). Динамика средних значений последозового минимума ФЖЕЛ также была в пользу тиотропия: 0,10±0,42 л против -0,10±0,37 л (среднеквадратическая разность средних 0,21 л; 95% ДИ 0,14-0,28; p<0,001).

На 24-й неделе средний прирост пикового ОФВ₁ был достоверно выше в группе тиотропия: 0,28±0,27 против 0,04±0,23 л (среднеквадратическая разность средних 0,24 л; 95% ДИ 0,19-0,29; p<0,001). Средний прирост пиковой ФЖЕЛ также был выше после 24 недель терапии тиотропием по сравнению с плацебо: 0,41±0,59 л против 0,08±0,38 л (среднеквадратическая разность средних 0,33 л; 95% ДИ 0,24-0,42; p<0,001).

Физическая активность и работоспособность

Хотя общее время физической активности пациентов, зарегистрированное наручным монитором, в группе тиотропия было больше в абсолютных значениях, чем в группе плацебо, достоверных различий между группами за весь период наблюдения не отмечено. За 24 недели среднее время, потраченное на легкую физическую активность, незначительно увеличилось в обеих группах по сравнению с исходным: с 102,6±74,13 до 111,4±81,7 мин/сут в группе тиотропия; с 98,7±73,23 до 101,4±79,85 мин/сут в группе плацебо. Количество малоподвижных пациентов, которые делали менее 6 тыс. шагов в день, было достоверно меньшим в группе тиотропия по сравнению с группой плацебо на 12-й неделе. Такая же тенденция обнаруживалась на всех визитах, но без статистической достоверности.

За 24 недели средняя оценка по опроснику WPAI в группе тиотропия улучшилась на 2,1±22%, а в группе плацебо, наоборот, ухудшилась на 5,6±20% (среднеквадратическая разность средних между группами -3,76; 95% ДИ от -7,39 до -0,13; p=0,043). Работающие пациенты, которые получали терапию тиотропием, также отмечали меньшее влияние болезни на трудоспособность, однако эта тенденция не достигла уровня межгрупповой статистической достоверности. Также группы не различались по количеству дней нетрудоспособности по причине болезни.

Исходно лечащие врачи оценили общее состояние как «хорошее» у 58,1% пациентов группы тиотропия и 58,9% — группы плацебо, а оценку «отлично» получили 7,5 и 11,1% больных соответственно. Через 24 недели у пациентов, которые принимали тиотропий, врачи чаще оценивали состояние как «отличное» (18,1 против 10,9% в группе плацебо; p=0,045) и реже давали плохие оценки (19,0 против 25,4% в группе плацебо), что является субъективным подтверждением превосходства тиотропия над плацебо. Похожие тенденции отмечались при анализе самооценки своего состояния пациентами, хотя межгрупповые различия в пользу тиотропия были достоверными только на 12-й неделе (p=0,01).

Безопасность

Побочные эффекты в обеих группах регистрировались редко и в большинстве случаев были расценены как не связанные с терапией. Обострение ХОЗЛ наблюдалось у 11 (4,6%) больных, получавших тиотропий, и у 24 (11%) пациентов группы плацебо (отношение шансов 0,42; 95% ДИ 0,21-0,84). Также у пациентов группы тиотропия реже возникали кашель, бронхит и одышка. Серьезные побочные эффекты, связанные с приемом исследуемых препаратов, не развивались.

Обсуждение и выводы

Результаты данного исследования проливают свет на долгосрочные эффекты тиотропия у больных ХОЗЛ средней тяжести, которые ранее не получали поддерживающей терапии.

Главным итогом исследования является подтверждение превосходства тиотропия над плацебо в отношении влияния на первичную конечную точку: за 24 недели лечения отмечалось достоверное увеличение площади под кривой ОФВ₁ за 3 ч после приема дозы препарата. Синхронно улучшались и другие параметры функции легких. Кроме того, терапия тиотропием положительно влияла на вторичные показатели, имеющие большое значение для пациентов с ХОЗЛ, такие как физическая активность, однако эти результаты не убедительны. Тиотропий хорошо переносился, данные о безопасности лечения соотносятся с результатами предыдущих исследований.

Таким образом, представленное исследование демонстрирует, что на фоне приема тиотропия улучшается функция легких, кроме того, препарат положительно влияет на субъективные показатели здоровья у пациентов с ХОЗЛ II стадии по GOLD, ранее не получавших поддерживающей терапии. Лечение тиотропием также ассоциировалось с редукцией симптомов ХОЗЛ и частоты обострений, что свидетельствует о целесообразности более раннего начала поддерживающей терапии у больных ХОЗЛ.

Подготовила Елена Молчанова

