

T. Troosters, B. Celli, T. Lystig, S. Kesten, S. Mehra, D.P. Tashkin, M. Decramer

# Тиотропий как стартовый препарат для базисной терапии ХОЗЛ: вторичный анализ результатов исследования UPLIFT®

**Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) становится все более важной медико-социальной проблемой. В шведском исследовании частота развития этой патологии у курильщиков составила 32% за 30-летний период наблюдения (M. Pelkonen et al., 2006). Согласно более новым данным, полученным учеными из Нидерландов, риск развития ХОЗЛ у лиц, которые к моменту включения в исследование достигли 55-летнего возраста и не страдали этим заболеванием, составил в течение 40 лет наблюдения 24% для мужчин и 16% для женщин (Y.M. van Durme et al., 2009). Эти данные свидетельствуют о том, что врачам и в дальнейшем придется сталкиваться с вновь выявленными случаями ХОЗЛ.**

Основные цели терапии ХОЗЛ – уменьшение выраженности симптомов, предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение общего состояния здоровья, профилактика обострений, увеличение продолжительности жизни. При этом для их реализации желательно применять вмешательства с благоприятным профилем безопасности (K.F. Rabe et al., GOLD 2007).

Схема ведения пациентов с ХОЗЛ на начальном этапе включает профилактические мероприятия, а также во многих случаях использование бронхолитиков короткого действия по требованию. Однако учитывая прогрессирующий характер ХОЗЛ, следует признать, что рано или поздно пациенты с симптомным течением этого заболевания будут нуждаться в базисной терапии.

В современных клинических руководствах предлагается несколько препаратов первой линии для базисной фармакотерапии ХОЗЛ, однако данных, позволяющих установить связь между выбранной стартовой терапией и исходом заболевания, пока недостаточно (K.F. Rabe et al., GOLD 2007). Информация о долгосрочном воздействии фармакотерапии на функцию легких, качество жизни, связанное со здоровьем, и частоту обострений очень важна для оптимизации ведения пациентов с ХОЗЛ и составления долгосрочных планов лечения.

Чтобы врачи могли делать обоснованный выбор стартовой базисной терапии ХОЗЛ, необходимо проведение исследований с участием пациентов, которые до включения в них не получали поддерживающее лечение. Уникальную возможность оценить эффективность тиотропия в качестве стартового препарата для базисной терапии ХОЗЛ предоставляет исследование UPLIFT® (The Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium).

В этом 4-летнем клиническом испытании пациенты были рандомизированы в две группы, в одной из которых применяли тиотропий в дозе 18 мкг 1 раз в сутки, в другой – плацебо. Всем пациентам, которые были допущены к участию в исследовании, разрешалось принимать любые препараты для базисной терапии ХОЗЛ, назначенные лечащим врачом в ходе исследования (за исключением других ингаляционных холинолитиков). Основные результаты исследования по влиянию тиотропия на функцию легких, качество жизни, частоту обострений и смертность уже были опубликованы ранее (D.P. Tashkin et al., 2008; B. Celli et al., 2009).

Целью данного вторичного анализа было изучение клинических исходов, включая скорость прогрессирования заболевания, у пациентов, которые до рандомизации никогда не получали базисную терапию ХОЗЛ. Прогрессирование заболевания оценивали по скорости снижения функции легких и качества жизни, частоте обострений, выживаемости пациентов и времени начала приема сопутствующих препаратов для лечения респираторных заболеваний в ходе исследования.

## Методы

Детальное описание дизайна исследования было представлено ранее М. Decramer et al. (2004) и обобщено ниже. Результаты первичного анализа данных, полученных

в UPLIFT®, опубликованы в другой статье (Tashkin et al., 2008).

## Дизайн исследования

UPLIFT® – 4-летнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, в котором принимали участие пациенты с ХОЗЛ от умеренной до очень тяжелой степени тяжести. Комбинированной первичной конечной точкой в этом исследовании была скорость снижения добронходилатационного (утром до применения исследуемых препаратов и бронхолитиков короткого действия) и постбронходилатационного показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) начиная с 30 дня исследования (достижение стабильного состояния) до завершения периода двойного слепого лечения. Вторичными конечными точками были: скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ), измеряемых на каждом визите к врачу; снижение качества жизни, которое оценивали с помощью респираторного опросника Св. Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ); частота обострений (см. определение ниже) и связанных с ними госпитализаций; смертность (общая и связанная с патологией нижних дыхательных путей).

Пациенты были разделены на две группы – применения тиотропия 18 мкг 1 раз в сутки или плацебо с помощью доставочного устройства HandiHaler® (Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Ingelheim, Germany). В исследовании UPLIFT® всем пациентам разрешалось продолжать прием других препаратов для лечения респираторных заболеваний (за исключением ингаляционных холинолитиков) или менять их, если такие назначения делал лечащий врач в ходе исследования.

В данной статье представлен анализ результатов наблюдения за подгруппой пациентов, которые к моменту скрининга не принимали каких-либо препаратов для базисной терапии ХОЗЛ. Эту когорту составили 810 пациентов из 5993 участников исследования UPLIFT® (13,5% от общей когорты).

Время начала приема других препаратов для лечения респираторных заболеваний отмечали в индивидуальных регистрационных картах. До рандомизации всем пациентам были даны рекомендации по прекращению курения, на каждом визите участники исследования сообщали о статусе курения на текущий момент. При необходимости для уменьшения выраженности симптомов пациентам разрешали использовать сальбутамол.

## Участники

Участников исследования набирали с января 2003 г. по март 2004 г. в 490 исследовательских центрах 37 стран Азии, Южной и Северной Америки, Европы, Южной Африки, Австралии и Новой Зеландии как университетских, так и неуниверситетских клиник. Критериями включения были: установленный диагноз ХОЗЛ, возраст ≥40 лет, стаж курения ≥10 пачко-лет, постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> ≤70% от должного и ≤70% от ФЖЕЛ.

Основными критериями исключения были: наличие бронхиальной астмы (БА) в анамнезе, обострения ХОЗЛ или респираторные инфекции за последние 4 недели перед скринингом, резекция легких в анамнезе,

применение дополнительного кислорода >12 ч/сут, серьезные сопутствующие заболевания, которые могли бы помешать участию пациента в исследовании или повлиять на его результаты. При проведении данного анализа были исключены пациенты, получавшие до рандомизации препараты для базисной терапии ХОЗЛ (ингаляционные β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия, ингаляционные кортикостероиды (ИКС), теофиллины или холинолитики).

Протокол был одобрен этическим комитетом каждого центра, все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

## Ход исследования

После завершения периода скрининга пациентов, соответствовавших критериям включения, рандомизировали (с помощью централизованного генератора псевдослучайных чисел, доступ к которому осуществлялся через систему интерактивного голосового взаимодействия) из расчета 1:1 в группы тиотропия или плацебо (блоками по 4 человека, на которые их разделяли на местах). После рандомизации больные должны были посетить клинику через 1 и 3 месяца, затем – каждые 3 месяца в течение всего 4-летнего периода лечения.

Спирометрию проводили в соответствии с руководством Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS): при рандомизации, на 30-й день и каждые 6 месяцев в течение периода лечения, а также на контрольном визите через 30 дней после завершения периода двойного слепого лечения. Перед проведением спирометрии пациенты воздерживались от применения препаратов для лечения респираторных заболеваний в течение следующего времени: от приема исследуемого препарата – в течение 24 ч; утренней дозы ИКС – 12 ч; β<sub>2</sub>-агонистов короткого действия – 8 ч; β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия (включая фиксированные комбинации с ИКС) – 24 ч; теофиллинов длительного действия (1 раз/сут) – 48 ч. Спирометрию проводили до и через

90 мин после применения бронхолитиков короткого действия: 4 вдоха ипратропия (суммарная доза 80 мкг), после чего через 60 мин – 4 вдоха сальбутамола (суммарная доза 400 мкг). Исследуемый препарат применяли сразу после проведения добронходилатационной спирометрии, то есть непосредственно перед использованием бронхолитиков короткого действия.

Все клиники были оснащены идентичным оборудованием для проведения спирометрии и необходимым программным обеспечением.

Качество жизни оценивали с помощью SGRQ перед проведением спирометрии в начале исследования и затем каждые 6 месяцев. Информацию о нежелательных явлениях собирали на каждом визите.

Обострением заболевания считали появление или усиление одного или более респираторных симптомов (кашель, наличие мокроты, гнойный характер мокроты, затрудненное свистящее дыхание с удлиненным выдохом, одышка) с длительностью ≥3 дней, что требовало назначения антибиотика и/или системного кортикостероида. Данные об обострениях и связанных с ними госпитализациях вносили в индивидуальные регистрационные карты на каждом визите.

Информацию, касающуюся применения сопутствующих препаратов для базисной терапии ХОЗЛ и времени начала их приема, исследователи также получали из индивидуальных регистрационных карт, в которых лечащие врачи делали соответствующие записи. В качестве препаратов для базисной терапии ХОЗЛ могли быть использованы ИКС, ингаляционные β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия, их комбинации (как фиксированные, так и в виде двух отдельных препаратов) и теофиллины.

## Результаты

Из всей когорты исследования UPLIFT® исходно не получали препараты для базисной терапии ХОЗЛ 810 пациентов (403 в группе тиотропия и 407 в группе плацебо) (рис. 1). По сравнению с теми, кто до рандомизации получал поддерживающее лечение, пациенты изучаемой когорты были моложе, с менее продолжительным анамнезом ХОЗЛ и лучшими показателями функции легких; среди них было больше курильщиков (табл. 1). Между общей и исследуемой когортой были также отмечены различия по географическому распределению пациентов.

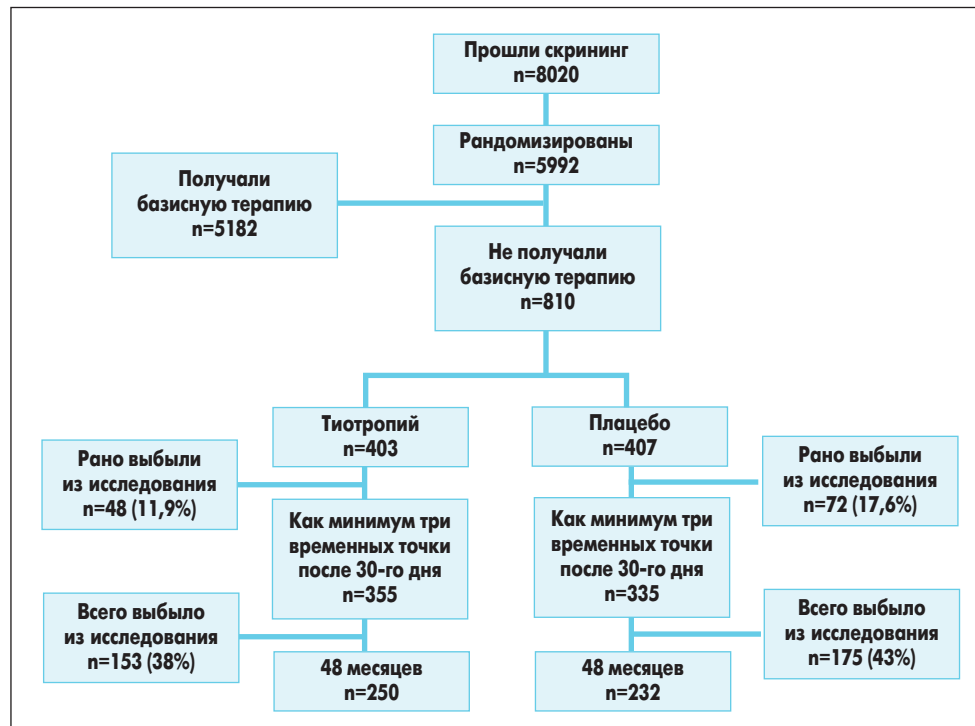


Рис. 1. Исходные характеристики когорты пациентов из исследования UPLIFT®, не получавших исходно базисную терапию ХОЗЛ

Таблиця 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в данный анализ

	Пациенты, исходно не получавшие базисную терапию ХОЗЛ			Общая когорта исследования UPLIFT®		
	Тиотропиум	Плацебо	p	Все пациенты	Все пациенты, не получавшие базисную терапию ХОЗЛ	p
Количество пациентов, n	403	407		810	5182	
Возраст, годы	63±8	64±8	0,20	63±8	65±8	<0,001
Пол, м/ж	73/27	74/26	0,87	73/27	75/25	0,31
Активные курильщики	42	44	0,74	31	28	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26±6	26±5	0,36	26±6	26±5	0,45
Длительность анамнеза ХОЗЛ, годы	9±8	9±7	0,86	9±7	10±7	<0,001
Пре-ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	44±11	43±12	0,21	44±12	39±12	<0,001
Пост-ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	53±12	51±12	0,08	52±12	47±13	<0,001
Пре-ФЖЕЛ, % от должного	77±16	77±17	1,00	77±17	75±18	<0,001
Пост-ФЖЕЛ, % от должного	90±16	90±17	0,89	90±17	89±19	0,007
<b>Стадия ХОЗЛ согласно GOLD</b>						
II	61	59	0,32	60	44	<0,001
III	34	35		34	46	
IV	4	6		5	9	
<b>Регион проживания</b>						
Азия	8,2	4,7	0,09	6,4	6,0	<0,001
Восточная Европа	9,2	7,9		8,5	21,6	
Латинская Америка	16,6	16,1		16,3	5,3	
США	39,7	38,1		38,9	23,5	
Западная Европа	26,3	33,4		29,9	43,7	

Примечания. Результаты представлены в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, или в виде %, если не указано иное. В качестве справочной информации приведены характеристики оставшихся пациентов из исследования UPLIFT®, (не вошедших в данный анализ).

Сокращения: м – мужчины; ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; Пре – добронхидилатационный; Пост – постбронхидилатационный; GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива по борьбе с ХОЗЛ). Исходно статистически достоверных различий между группами тиотропия и плацебо в изучаемой когорте не установлено.

Среди лиц, исходно не получавших базисную терапию, было пропорционально меньше европейцев и больше жителей США и Латинской Америки, в то время как относительное количество азиатов в обеих когортах было сопоставимо. Все приведенные различия были статистически высоко достоверны (p<0,0001).

В то время как когорта пациентов, не получавших базисную терапию в начале исследования, существенно отличалась от когорты получавших ее, группы тиотропия и плацебо были сопоставимы по исходным характеристикам как в общей, так и в изучаемой в данном анализе популяции.

Различия по географическому распределению между группами плацебо и тиотропия в когорте лиц, не получавших базисную терапию, в целом были статистически недостоверны ( $\chi^2=7,94$ ; p=0,09). Однако в группе тиотропия было несколько больше жителей Азии (p=0,04) и меньше – Западной Европы (p=0,03) по сравнению с группой плацебо.

В группе тиотропия по сравнению с группой плацебо несколько меньшее количество пациентов досрочно выбыли из исследования (38% vs 43%; p=0,14).

#### Исходные характеристики когорты пациентов из исследования UPLIFT®, не получавших исходно базисную терапию ХОЗЛ

По исходным характеристикам обе группы лечения были сопоставимы (табл. 1). Приблизительно 73% изучаемой когорты составили мужчины; средний возраст пациентов был 63±8 лет; 43,1% участников продолжали курить в ходе исследования. В среднем у пациентов этой когорты отмечалась умеренная бронхообструкция (ОФВ<sub>1</sub> 52±12% от должного) с выраженным ответом на прием бронхолитика (после ингаляции ипратропия и сальбутамола ОФВ<sub>1</sub> увеличивался на

21±17% от добронхидилатационного показателя). У большинства больных изучаемой когорты была II или III стадия ХОЗЛ и только у 5% – IV стадия заболевания. Исходный показатель по SGRQ составил 41±18 баллов.

#### Функция легких

В таблице 2 представлена динамика показателей функции легких у пациентов изучаемой когорты в ходе исследования. Уже через 30 дней после начала лечения добронхидилатационный ОФВ<sub>1</sub> (минимальный в течение суток) в группе тиотропия был на 99±15 мл больше, чем в группе плацебо (p<0,0001). Этот показатель был достоверно большим в группе тиотропия по сравнению с группой контроля в течение всего исследования (p<0,05 для всех временных точек) с разницей от 99 до 160 мл (рис. 2).

Снижение функции легких после первого месяца терапии было более медленным в группе тиотропия по сравнению с плацебо.

#### Качество жизни, связанное со здоровьем

В группе тиотропия удалось достичь более высокого качества жизни, чем в группе

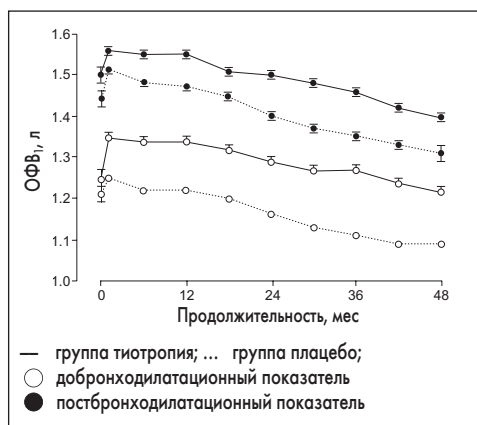


Рис. 2. Средние показатели ОФВ<sub>1</sub> на каждом визите к врачу в группах тиотропия и плацебо

Таблиця 2. Динамика показателей до- и постбронхидилатационных показателей функции легких в группе тиотропия и плацебо изучаемой когорты

	В 1-й день (исходно), л	Через месяц после рандомизации, л	Через 4 года, л	Скорость снижения показателя, мл/год	p
Пре-ОФВ <sub>1</sub>					0,049
Плацебо	1,21±0,02	1,25±0,001	1,09±0,01	45±4	
Тиотропий	1,25±0,02	1,35±0,01***	1,22±0,01***	35±3	
Пост-ОФВ <sub>1</sub>					0,026
Плацебо	1,44±0,02	1,51±0,01	1,31±0,02	53±4	
Тиотропий	1,50±0,02	1,56±0,01***	1,40±0,01***	42±4	
Пре-ФЖЕЛ					0,084
Плацебо	2,73±0,05	2,76±0,02	2,57±0,03	56±7	
Тиотропий	2,73±0,04	2,95±0,02***	2,81±0,03***	38±7	
Пост-ФЖЕЛ					0,081
Плацебо	3,19±0,05	3,25±0,02	3,02±0,03	63±7	
Тиотропий	3,20±0,05	3,26±0,02	3,07±0,03	46±7	
Пре-ЖЕЛ					0,046
Плацебо	2,86±0,05	2,91±0,02	2,72±0,03	55±7	
Тиотропий	2,87±0,04	3,08±0,02***	2,94±0,03***	35±7	
Пост-ЖЕЛ					0,006
Плацебо	3,23±0,05	3,31±0,05	3,06±0,03	67±7	
Тиотропий	3,24±0,05	3,31±0,02	3,14±0,03+	39±7	

Результаты представлены в виде M±SEM, где M – среднее арифметическое, SEM – стандартная ошибка среднего арифметического, если не указано иное.

\*\*\* p<0,001.  
+ p=0,06.

плацебо. Общая оценка по SGRQ в первые 6 месяцев значительно улучшилась в обеих группах, однако в большей степени в группе тиотропия (разница составила 2,29 балла; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,94 (-0,65); p=0,0065) (рис. 3). Различия между группами были также статистически достоверны по всем шкалам SGRQ (рис. 3). Снижение качества жизни в группе плацебо с 6-го месяца лечения происходило быстрее, чем в группе тиотропия. Так, общая сумма баллов по SGRQ в группе плацебо увеличивалась (то есть качество жизни ухудшалось. – Прим. ред.) на 1,71±0,24 балла в год, а в группе тиотропия – только на 0,66±0,23 балла в год (p=0,0019). В результате разница между группами постоянно возрастала и через 4 года лечения достигла -4,57 балла (95% ДИ -7,06-(-2,09) (рис. 3). Скорость снижения качества жизни по шкале симптомов была сопоставима в обеих группах, в то время как по скорости ухудшения показателей по шкале влияния болезни на повседневную жизнь и шкале активности были отмечены достоверные различия в пользу тиотропия (-1,08±0,37 балла в год, p=0,004 и -1,44±0,4 балла в год, p=0,004 соответственно).

#### Обострения

В группах плацебо и тиотропия у 56,6% и 55,6% участников соответственно отмечалось хотя бы одно обострение заболевания в течение исследования. Частота обострений была на 6% ниже в группе тиотропия по сравнению с группой плацебо, хотя разница не достигла статистической достоверности (0,49 и 0,58 обострения на одного пациента в год в группах тиотропия и плацебо соответственно; p=0,08). Время до первого обострения достоверно не отличалось между группами: 26,9 месяца (95% ДИ 20,2-33,0) в группе тиотропия vs 20,6 месяца (95% ДИ 17,5-25,2) в группе плацебо (p=0,24). Только у 17% пациентов были обострения, потребовавшие госпитализации. Достоверные отличия по этому показателю между группами не установлены.

#### Смертность

В группе плацебо за период двойного слепого лечения умерли 56 пациентов (13,8%), в группе тиотропия – 44 (10,9%), таким образом, относительный риск (ОР) составил 0,74 (95% ДИ 0,5-1,1; p=0,14). При проведении анализа в соответствии с намерением

Продолжение на стр. 12.

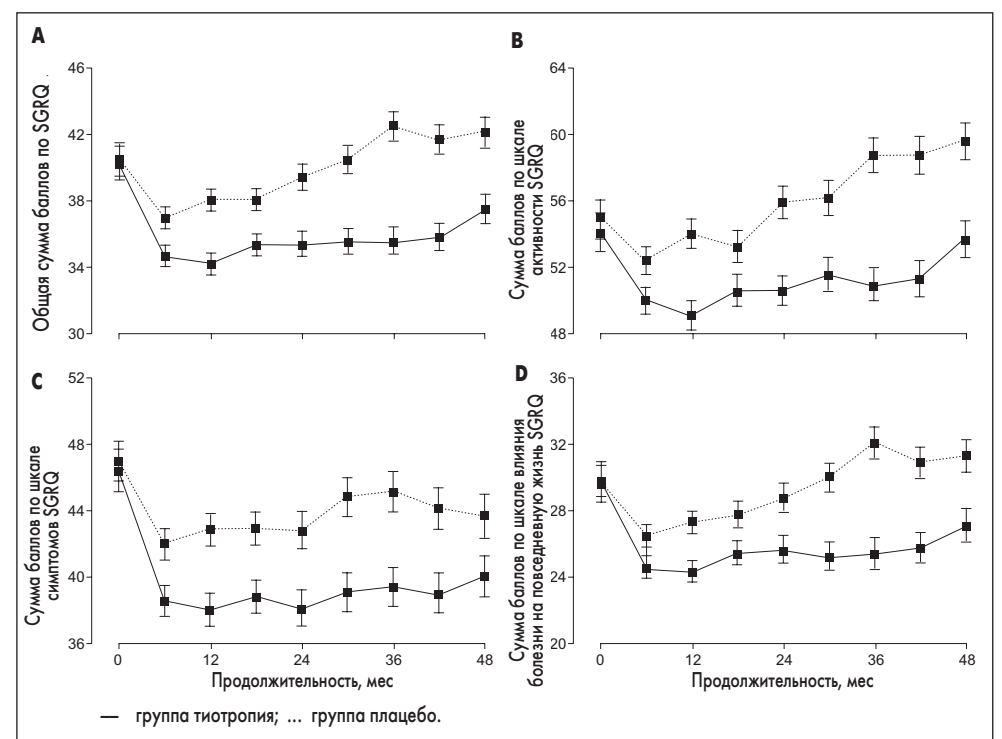


Рис. 3. Средние показатели по SGRQ в группе тиотропия и плацебо

A – общая сумма баллов; B – шкала активности; C – шкала симптомов; D – шкала влияния болезни на повседневную жизнь.

T. Troosters, B. Celli, T. Lystig, S. Kesten, S. Mehra, D.P. Tashkin, M. Decramer

## Тиотропій як стартовий препарат для базисної терапії ХОЗЛ: вторичний аналіз результатів дослідження UPLIFT®

Продолжение. Начало на стр. 10.

применить вмешательство (intent-to-treat, ITT), в который включали и выбывших из исследования пациентов, смертность составила 15,7% в группе плацебо и 12,2% в группе тиотропия (ОР 0,76; 95% ДИ 0,53-1,11;  $p=0,16$ ). Смертность, связанная с патологией нижних дыхательных путей, за период двойного слепого лечения составила 5,2% в группе плацебо и 3,2% в группе тиотропия (ОР 0,59; 95% ДИ 0,29-1,17;  $p=0,13$ ).

### Начало применения других препаратов для базисной терапии ХОЗЛ

В группе тиотропия 37% пациентов завершили исследование без применения в ходе испытания сопутствующих препаратов для базисной терапии ХОЗЛ —  $\beta_2$ -агонистов длительного действия и/или ИКС. В группе плацебо этот показатель составил 28% от изначально включенных в исследование пациентов. Остальные участники либо досрочно прекратили участие в исследовании, либо начали принимать один или более дополнительных препаратов для базисной терапии ХОЗЛ до завершения исследования. Применение тиотропия ассоциировалось с более низким риском начала применения ИКС (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61-0,94;  $p=0,01$ ),  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57-0,91;  $p=0,006$ ) и комбинации ИКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ОР 0,77; 95% ДИ 0,6-0,99;  $p=0,04$ ) (в целом  $p<0,05$ ). Количество пациентов, принимавших в ходе исследования и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, и ИКС, составило 31,9% в группе плацебо и 25,8% в группе тиотропия.

### Обсуждение

Вторичный анализ результатов наблюдения за когортой пациентов, ранее не получавших базисную терапию ХОЗЛ, продемонстрировал более медленное прогрессирование заболевания у тех больных, которым в качестве стартового препарата для поддерживающего лечения ХОЗЛ был назначен тиотропий. В пользу этого вывода свидетельствуют лучшие показатели функции легких и качества жизни и более медленное их снижение в группе тиотропия. Как и ожидалось, в данном анализе был продемонстрирован хороший краткосрочный эффект терапии тиотропием, но, помимо этого, было отмечено увеличение эффекта с течением времени. Так, через 4 года лечения у пациентов группы тиотропия качество жизни было выше, чем в группе плацебо, причем разница была клинически значимой. Кроме того, к концу исследования в группе тиотропия по сравнению с контрольной группой были выше добронхидилационный (на 134 мл) и постбронхидилационный (на 96 мл) показатели ОФВ<sub>1</sub>.

В данном анализе изучали относительно небольшую (13,5%), но представляющую значительный клинический интерес выборку пациентов, которые до момента включения в исследование не получали базисную терапию ХОЗЛ. Но так как общее количество участников UPLIFT® было очень значительным, то относительно небольшая доля пациентов (13,5%) все же смогла обеспечить достаточный для адекватной оценки эффективности терапии размер выборки ( $n=810$ ). Изучаемая в данном анализе когорта больных чрезвычайно интересна клиницистам, которые сталкиваются с проблемой выбора стартового препарата для базисной терапии ХОЗЛ.

В исследовании UPLIFT® всем пациентам разрешали прием любых препаратов для базисной терапии ХОЗЛ, которые назначал лечащий врач (за исключением ингаляционных холинолитиков). К разрешенным лекарственным средствам относились ИКС,

$\beta_2$ -агонисты длительного действия, теofilлины и комбинации этих препаратов. Таким образом, в UPLIFT® эффективность тиотропия изучали в условиях, подобных повседневной клинической практике, что дало возможность получить результаты, релевантные для практикующих врачей.

В общей когорте исследования UPLIFT®, несмотря на то что пациенты обеих групп получали стандартную терапию ХОЗЛ (за исключением ингаляционных холинолитиков), были отмечены очевидные преимущества тиотропия в отношении улучшения функции легких и качества жизни, хотя на скорость ухудшения этих показателей назначение этого препарата не влияло (т.е. у пациентов из групп тиотропия и плацебо снижение происходило с одинаковой скоростью). Возможно, отсутствие жестких ограничений относительно назначения других препаратов для базисной терапии ХОЗЛ стало причиной «эффекта потолка» и тем самым привело к уменьшению потенциальной выгоды от применения тиотропия.

У пациентов, ранее не получавших базисную терапию ХОЗЛ, скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> была больше, чем у пациентов, которые получали такое лечение. Так, в группе плацебо в когорте больных, которые не получали базисную терапию, скорость снижения добронхидилационного показателя ОФВ<sub>1</sub> составила 45 мл в год, в то время как в группе плацебо общей когорты исследования UPLIFT® — только 30 мл в год. Для объяснения этого различия можно предложить несколько гипотез.

Первым и наиболее заманчивым предположением является то, что адекватная медикаментозная терапия может со временем уменьшать скорость снижения функции легких у больных ХОЗЛ до физиологической, что может быть причиной «эффекта потолка» в отношении скорости снижения ОФВ<sub>1</sub> в когорте пациентов, получавших базисную терапию. Следует отметить, что изучаемая в данном анализе когорта пациентов не получила поддерживающего лечение к моменту начала исследования, таким образом, тиотропий или плацебо назначали в качестве стартовой базисной терапии. Более того, в этой когорте 36% пациентов из группы плацебо и 47% из группы тиотропия не получали сопутствующую базисную терапию и в ходе исследования, что превышает соответствующие показатели в общей когорте исследования UPLIFT®.

Во-вторых, на результаты могли повлиять различия между изучаемой в данном субанализе когортой и общей когортой исследования UPLIFT® по географическому распределению пациентов. Но, насколько нам известно, в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие связь между регионом проживания пациента и скоростью снижения функции легких или выраженностью ответа на терапию тиотропием.

Третьим объяснением более быстрого снижения функции легких в когорте пациентов, не получавших исходно базисную терапию, может быть разное количество курильщиков. Так, относительно количество пациентов, продолжавших курить в ходе исследования, в исследуемой когорте было больше, чем в общей когорте исследования UPLIFT® (43,1% vs 29,6%). Напомним, что вторичный анализ результатов наблюдения за общей когортой UPLIFT® показал значительно большую скорость снижения функции легких у курильщиков. Хотя следует отметить, что в группе тиотропия никакой разницы по скорости снижения функции легких между курильщиками и бывшими курильщиками не было установлено (D.P. Tashkin et al., 2010).

Четвертая гипотеза заключается в том, что исходно показатели функции легких

у пациентов исследуемой когорты были выше, чем в когорте пациентов, исходно получавших базисную терапию (постбронхидилационный ОФВ<sub>1</sub> — 52% vs 47% соответственно). Следовательно, вероятность появления «эффекта пола» в отношении влияния терапии на скорость снижения функции легких должна быть меньше в когорте пациентов, получавших поддерживающее лечение. Но эта гипотеза может лишь частично объяснить различия между когортами, поскольку еще в одном вторичном анализе результатов исследования UPLIFT®, включавшем пациентов со II стадией ХОЗЛ согласно GOLD, в которой средний постбронхидилационный показатель ОФВ<sub>1</sub> составил 59% от должного (M. Decramer et al., 2009), скорость снижения функции легких составила всего 35 мл в год, что значительно меньше, чем в данном анализе.

Тот факт, что пациенты изучаемой когорты были несколько моложе, также мог повлиять на результаты (B. Celli et al., 2009), однако разница в возрасте между когортами пациентов, получавших и не получавших базисную терапию, была очень небольшой (1,36 года). Кроме того, в предыдущем субанализе, в который включили когорту пациентов моложе 50 лет из исследования UPLIFT® (B. Celli et al., 2009), большая часть участников получали сопутствующую терапию. Таким образом, наиболее правдоподобным представляется первое объяснение полученных различий в скорости снижения функции легких, то есть наличие или отсутствие базисной терапии.

Независимо от того, какая гипотеза является верной, очевидно, что назначение тиотропия изучаемой когорте пациентов, как и ожидалось, обеспечило быстрое улучшение показателей функции легких. Еще более важно то, что в последующем снижение легочной функции в группе тиотропия происходило не так быстро, как в группе плацебо. Различия между группами лечения по скорости снижения добронхидилационного и постбронхидилационного показателя ОФВ<sub>1</sub> составили соответственно 10 и 11 мл в год. На первый взгляд разница может показаться небольшой, однако она сопоставима с данными, полученными в post-hoc анализе результатов исследования TORCH (Toward a Revolution in COPD Health study). В указанном исследовании скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> в группе комбинированной терапии сальметерола и флутиказона была на 16 мл/год меньше, чем в группе плацебо; в группах монотерапии  $\beta_2$ -агонистом длительного действия и ИКС — на 13 мл в год меньше. Наряду с выраженным краткосрочным бронхолитическим эффектом терапии тиотропием (улучшение добронхидилационного показателя ОФВ<sub>1</sub> на 30-й день лечения на 99 мл, сохранявшееся в течение всего периода исследования) следует отметить и его долгосрочное влияние на функцию легких (через 4 года наблюдения разница между группами плацебо и тиотропия по добронхидилационному показателю ОФВ<sub>1</sub> достигла 134 мл). В совокупности эти данные убедительно показывают, что преимущества тиотропия при его использовании в качестве стартового препарата для базисной терапии ХОЗЛ не ограничиваются только немедленным бронхолитическим эффектом, но и включают замедление снижения функции легких при этом заболевании.

Еще одним интересным пунктом данного анализа является изучение влияния терапии на качество жизни. Долгосрочные эффекты фармакотерапии в отношении скорости снижения качества жизни оценивались лишь в небольшом количестве исследований. В целом, имеющиеся сегодня данные указывают на быстрое улучшение показателя качества жизни при назначении тиотропия. Однако

более важным представляется долгосрочное влияние препарата на этот показатель. В изучаемой когорте через 6 месяцев лечения повышение качества жизни на фоне лечения тиотропием по сравнению с контрольной группой все еще не достигло уровня клинической значимости (4 единицы). К тому моменту различие между группами по общему показателю SGRQ составило только 2,29 единицы, что сопоставимо с данными, полученными в общей когорте исследования UPLIFT®, однако немного меньше, чем в других исследованиях с использованием тиотропия или других бронходилататоров пролонгированного действия. Причиной этого может быть более широкое использование сопутствующих респираторных препаратов в UPLIFT® по сравнению с более ранними исследованиями.

Интересно отметить, что снижение качества жизни было более медленным у пациентов, получавших тиотропий, и, следовательно, разница между двумя группами становилась с течением времени все больше. Спустя 25,5 месяца наблюдения различие между группами тиотропия и плацебо по качеству жизни стало клинически значимым и на протяжении всего времени, оставшегося до конца исследования, превышало 4 единицы. Несомненно, эти данные демонстрируют преимущества более длительных исследований, которые позволяют лучше изучить долгосрочные эффекты препаратов для базисной терапии ХОЗЛ.

Различие в скорости снижения качества жизни между группами тиотропия и плацебо в изучаемой когорте пациентов сопоставимо с данными, полученными в исследовании ISOLDE (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease), в котором разница между группами флутиказона и плацебо по этому показателю составила 1,17 ед в год. Однако в исследовании ISOLDE средняя скорость снижения качества жизни в обеих группах была значительно большей — 3,17 ед в год vs 1,71 ед в год в группе плацебо исследования UPLIFT®. Это различие можно объяснить, по крайней мере частично, исходным улучшением качества жизни после 2-недельного применения преднизолона в начале исследования ISOLDE, что впоследствии привело к более быстрому снижению показателя.

Скорость снижения качества жизни в группе плацебо изучаемой когорты была сопоставима с таковой в исследовании BRONCUS (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study; 1,24 ед/год). BRONCUS — еще одно исследование, в котором было разрешено применение сопутствующих препаратов. В этом исследовании изучаемый препарат — N-ацетилцистеин в дозе 600 мг/сут — не влиял на скорость снижения качества жизни. В данном контексте скорость снижения качества жизни в группе тиотропия изучаемой в данном анализе когорты, составлявшая всего 0,66 ед/год, представляется важным преимуществом этого препарата.

Полученные в данном анализе результаты сложно сравнивать с результатами исследования TORCH, поскольку в последнем не представлены данные о скорости снижения качества жизни. Тем не менее известно, что в TORCH через 3 года лечения различие между группами сальметерола/флутиказона и плацебо, в которой не допускалось применение тиотропия, ИКС или  $\beta_2$ -агонистов длительного действия, составило -3,1 ед в пользу комбинированной терапии (95% ДИ -4,1-(-2,1)). А в рассматриваемом в данной публикации исследовании, в котором применение других препаратов для лечения респираторных заболеваний было разрешено на протяжении всего периода наблюдения, различие в этой временной точке (рис. 3) было значительно большим (-6,86 ед; 95% ДИ -9,2-(-4,5)).

Не меньшего внимания заслуживают различия между группами тиотропия и плацебо по изменению показателей качества жизни по отдельным шкалам SGRQ. Так, по шкале симптомов был отмечен немедленный выраженный эффект терапии тиотропием, в то время как на скорость снижения этого показателя препарат не повлиял. В свою очередь,

показатель по шкале активности через 6 месяцев лечения улучшился в значительно меньшей степени, однако применение тиотропия замедлило скорость его снижения. Это наблюдение согласуется с результатами, полученными в исследовании ISOLDE, и подтверждает гипотезу о том, что изменения физической активности являются важным исходом ХОЗЛ и что физическая активность неуклонно снижается по мере прогрессирования заболевания. Важно то, что фармакотерапия может оказывать влияние на этот показатель, однако ее влияние заметно только при достаточно длительном периоде наблюдения. Pitta et al. (2008) ранее показали, что для повышения физической активности пациентов с ХОЗЛ, даже после проведения реабилитации, может потребоваться определенное время. Полученные в этом анализе данные позволяют рассматривать физическую активность как особенно чувствительную конечную точку для оценки скорости прогрессирования ХОЗЛ и влияния фармакотерапии на течение заболевания.

В данном анализе не было показано достоверное влияние терапии тиотропием на общую частоту обострений. Однако следует отметить, что количество пациентов, перенесших обострение, в изучаемой когорте было очень небольшим по сравнению с общей когортой UPLIFT®, что позволяет говорить о недостаточной статистической мощности такого анализа. Хотя сокращение числа обострений на одного пациента в год при применении тиотропия составило 16%, что сопоставимо со снижением данного показателя в общей когорте UPLIFT®, статистической достоверности различий между группами тиотропия и плацебо не удалось достичь ( $p=0,08$ ). Количество пациентов, перенесших обострение, было одинаковым в обеих группах, однако в группе тиотропия была отмечена тенденция к более позднему развитию первого обострения (разница -6,3 мес, ОР 0,90; 95% ДИ 0,75-1,08;  $p=0,24$ ). Наблюдаемые тенденции указывают на необходимость проведения более масштабного исследования с подобной когортой пациентов, поскольку они могут иметь определенную клиническую значимость.

Различие между группами по показателю смертности также не было статистически достоверным, хотя ОР был сопоставим с таковым в общей когорте. К сожалению, данному анализу не хватает статистической мощности, чтобы сделать окончательные выводы о влиянии терапии на смертность.

Приведенные выше данные фокусируют наше внимание на важных клинических вопросах, касающихся применения тиотропия в качестве стартового препарата для базисной терапии ХОЗЛ. Однако нельзя забывать, что получены они при проведении вторичного анализа результатов исследования. Подгрупповой анализ может предоставить интересную информацию клиницистам, но его результаты следует всегда интерпретировать с большой осторожностью. Полученные в субанализе данные должны быть использованы прежде всего для планирования и проведения дальнейших исследований, а не для того, чтобы сделать окончательные выводы. Тем не менее нельзя не отметить, что субанализ, основанный на использовании пациентами препаратов для базисной терапии к началу исследования, был внесен в план статистического анализа еще до раскрытия рандомизационного кода (дополнительные онлайн-материалы Tashkin et al., 2008).

Благодаря большому объему выборки в исследовании UPLIFT® количество пациентов было достаточным для того, чтобы в данном анализе сделать адекватные выводы о влиянии терапии на такие конечные точки, как функция легких и качество жизни. Но, чтобы сделать достоверные выводы относительно влияния на частоту обострений и смертность, необходимо большее количество пациентов. Тем не менее интересно отметить, что снижение риска смерти было сопоставимо с таковым в общей когорте

исследования UPLIFT® и подтверждает преимущества терапии тиотропием.

Очень важным моментом является то, что пациентам в ходе исследования могли быть назначены другие лекарственные средства для поддерживающей терапии ХОЗЛ. Завершили исследование без применения дополнительных препаратов для базисного лечения ХОЗЛ ( $\beta_2$ -агонистов длительного действия и/или ИКС), что можно рассматривать как успешное лечение, 37% пациентов в группе тиотропия и только 28% в группе плацебо. Следует отметить, что более частое применение в группе плацебо дополнительных препаратов для базисной терапии ХОЗЛ в ходе исследования могло помешать обнаружению различий между группами или сгладить их, что в частности могло стать причиной отсутствия статистически значимых различий между группами по частоте обострений.

## Выводы

В данной работе изучали эффективность тиотропия (1 ингаляция в день) у пациентов, не получавших при включении в исследование другие препараты для базисной терапии ХОЗЛ. Показано, что применение тиотропия у данной категории пациентов ассоциировалось с улучшением функции легких и качества жизни. Кроме того, на фоне терапии этим препаратом отмечалось более медленное прогрессирование заболевания. Также назначение тиотропия позволяло отсрочить назначение дополнительных препаратов для базисной терапии ХОЗЛ и ассоциировалось со статистически недостоверным снижением смертности. Значимость последнего вывода может быть ограничена относительно небольшой выборкой пациентов, однако он согласуется с результатами, полученными в общей

когорте исследования UPLIFT®. В группе тиотропия отмечена тенденция к более низкой частоте обострений и более позднему развитию первого обострения, хотя различия не были статистически достоверными. Проведенный анализ подчеркивает важность и необходимость проведения проспективных исследований, специально спланированных для изучения эффективности фармакотерапии у пациентов, ранее не получавших препараты для базисного лечения ХОЗЛ.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод  
с англ. **Натальи Мищенко**

European Respiratory Journal.  
Volume 36, number 1

37

**СПІРИВА® – препарат № 1 у світі для підтримуючої терапії ХОЗЛ – представляє результати 4-річного глобального дослідження UPLIFT®\***

\* UPLIFT – Розуміння Довготривалих Потенційних Впливів при використанні Тиотропію



**РАННІЙ ПОЧАТОК ЛІКУВАННЯ | активне життя довше**




**Життя. Триває.**

**Підтримуюча терапія при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ), що включають хронічний бронхіт та емфізему; підтримуюча терапія задишки, зумовленої ХОЗЛ, та профілактика загострення захворювання.**

У довгострокових клінічних дослідженнях препарату СПІРИВА® найбільш розповсюдженою побічною дією була сухість у роті (<10% пацієнтів), яка загалом була помірною та досить швидко минала. Інші небажані ефекти траплялися з частотою < 1%.

**Посилання: 1.** Data on file. Boehringer Ingelheim International GmbH; 2008.

*Будь ласка, прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату для отримання докладнішої інформації.*




Представництво Boehringer Ingelheim Pharma в Україні: Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Представництво Pfizer Н.С.Р. Corporation в Україні: 02098, Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 490-53-35; факс: (044) 490-53-51

Реєстраційне посвідчення: UA/6495/01/01

SPI-007-10/08