

# Антихолинергические препараты длительного действия у пациентов с ХОЗЛ: эффективность и безопасность

**Четвертичные аммониевые соединения – антихолинергические препараты короткого действия (ипратропий, окситропий), а в настоящее время и антихолинергические препараты длительного действия (тиотропий) – последние 25 лет играют значительную роль в лечении хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).**

Бронхоконстрикция, обусловленная действием блуждающего нерва, является наиболее обратимым процессом в бронхообструктивном синдроме, поэтому препараты, конкурирующие за  $M_3$ -холинорецепторы (находятся в гладкомышечных клетках бронхов) с ацетилхолином, который высвобождается из постганглионарного пространства эфферентного блуждающего нерва в гладкомышечных клетках центральных воздухоносных путей или в дистальных отделах дыхательных путей, способны снижать бронхомоторный тонус и тем самым оказывать бронходилатирующее воздействие на дыхательные пути. Такое дилатирующее воздействие приводит к значительному улучшению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) у пациентов с ХОЗЛ, чьи воздухоносные пути находятся в значительно суженном состоянии по сравнению со здоровыми лицами без бронхообструкции (согласно закону Хагена-Пуазейля). Антихолинергические бронходилататоры (ипратропий, окситропий, тиотропий) имеют схожую аффинность как к  $M_3$ -холинорецепторам, так и к мускариновым рецепторам других типов в воздухоносных путях человека ( $M_1$ - и  $M_2$ -холинорецепторам).  $M_1$ -холинорецепторы обеспечивают холинергическую трансмиссию через парасимпатические ганглии, в то время как  $M_2$ -холинорецепторы потенцируют ответное ингибирование ацетилхолина из постганглионарных нервных окончаний.

Четвертичные аммониевые соединения взаимодействуют с  $M_3$ -рецепторами значительно медленнее, чем с  $M_2$ -рецепторами, в связи с чем возникает редукция бронхомоторного тонуса.

Тиотропий взаимодействует с  $M_3$ -рецепторами еще медленнее, чем ипратропий (1/2 времени захвата рецептора  $34,7 \pm 2,9$  против  $0,26 \pm 0,02$  ч соответственно); таким образом обеспечивается механизм гораздо более длительного действия тиотропия, в результате чего эффект бронходилатации сохраняется 24 ч при однократном приеме препарата, в то время как действие ипратропия ограничивается всего 6-8 ч после приема. Оба препарата – и тиотропий, и ипратропий – имеют положительный заряженный атом азота в молекуле, что обеспечивает низкую жирорастворимость. Такое свойство обуславливает медленную абсорбцию препаратов через липидную мембрану трахеобронхиального дерева и желудочно-кишечного тракта, что обеспечивает низкую биодоступность препаратов и увеличивает их безопасность.

Тиотропий в сухопорошковой форме (используется через доставочное устройство Handihaler) был представлен клиницистам в 2002 г. в странах Европы и в 2004 г. в США вслед за масштабными доклиническими и клиническими исследованиями.

В многочисленных исследованиях, проведенных в 2002-2006 гг., показана эффективность и безопасность препарата у пациентов с ХОЗЛ, что подтверждено

метаанализом 9 исследований продолжительностью не менее 12 нед с общим количеством участников 8002 (Bagg et al., 2006). В ранее проводившихся исследованиях также продемонстрирована выраженная эффективность тиотропия в устранении гиперинфляции и улучшении переносимости физических нагрузок. Помимо этого, в 2006 г. был проведен дополнительный анализ досрочного выхода пациентов из 19 исследований (4435 пациентов из группы тиотропия и 3384 – из группы плацебо) вследствие развития побочных эффектов, который подтвердил безопасность тиотропия.

В этом обзоре клинических исследований, проведенных после 2006 г., мы проанализировали эффективность и безопасность тиотропия по сравнению с плацебо и стандартной медикаментозной терапией, принимая во внимание фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события. Также учитывались данные недавних исследований, в которых изучали эффективность добавления длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА; формотерола или сальметерола) и их комбинаций с ингаляционными кортикостероидами (ИКС) к тиотропию. Кроме того, кратко рассмотрено действие альтернативных антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия, разрабатываемых в последнее время, а также новых мультимодальных микробулайзеров, которые доставляют тиотропий в виде мягкого облака (Респимат).

## Эффективность

### Функция легких

Метаанализ R.G. Bagg и соавт., недавно опубликованный в журнале Thorax (2006), показал схожие результаты спирометрии с таковыми в ранних исследованиях с тиотропием.

В проведенных ранее исследованиях участвовали пациенты с ХОЗЛ, находившиеся под наблюдением преимущественно у пульмонолога, поэтому у них отмечалась более выраженная пульмонологическая симптоматика, в то время как в 12-недельное плацебо-контролируемое исследование (n=374) специально отбирали больных с ХОЗЛ из общетерапевтической практики, у которых основные симптомы заболевания были гораздо мягче. Средний  $ОФВ_1$  у пациентов составлял 48,9% от должного, большинство участников получали лечение ДДБА и ингаляционными кортикостероидами (ИКС) в свободной либо фиксированной комбинации. Таким образом, были соблюдены условия максимального приближения к реальной ситуации. В среднем улучшение  $ОФВ_1$  и функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в конце исследования составило 60 ( $p=0,01$ ) и 120 мл ( $p=0,0002$ ) соответственно. Эти данные свидетельствуют о преимуществе терапии тиотропием у пациентов с ХОЗЛ, которые уже получают оптимальное лечение (среднестатистических больных).

В 48-недельном канадском плацебо-контролируемом исследовании (n=913; средний  $ОФВ_1$  40% от должного) пациентам разрешили использовать ИКС и ДДБА. В группе дополнительного назначения тиотропия отмечалось улучшение по показателям  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ на  $100 \pm 20$  и  $180 \pm 40$  мл соответственно ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, было показано дополнительное преимущество тиотропия в лечении ХОЗЛ даже при наличии стандартной терапии. Субанализ в популяции курильщиков и бывших курильщиков также продемонстрировал преимущество тиотропия в обеих подгруппах.

В недавнем двойном слепом 6-недельном исследовании, в котором сравнивали эффективность тиотропия (n=56) и комбинированной терапии сальметерол + флутиказон (n=56) у больных со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением ХОЗЛ, было показано схожее улучшение в обеих группах по показателям  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ, несмотря на то что у пациентов из группы тиотропия в начале исследования отмечалось более тяжелое поражение легочной функции. Ввиду возможных расовых отличий в ответе на терапию бронходилататорами, как это ранее было показано в лечении больных бронхиальной астмой (БА) негроидной расы, Стігег и соавт. провели плацебо-контролируемое исследование эффективности бронходилататора длительного действия тиотропия в популяции афроамериканского населения с ХОЗЛ (n=166; средний  $ОФВ_1$   $41 \pm 13\%$  от должного). Через 8 нед лечения в группе тиотропия наблюдалось значительное улучшение показателей  $ОФВ_1$  по сравнению с плацебо (182 мл,  $p < 0,0001$  против 122 мл,  $p < 0,002$  соответственно); эти результаты сходны с таковыми в популяции лиц европеоидной расы.

Magnusson и соавт. оценили эффективность тиотропия по сравнению с плацебо в улучшении спирометрических показателей пациентов с ХОЗЛ в сочетании с БА в 12-недельном исследовании (n=472; средний  $ОФВ_1$  53% от должного). Было отмечено достоверное преимущество в группе тиотропия по показателям  $ОФВ_1$  ( $98 \pm 23$  мл;  $p < 0,001$ ) и ФЖЕЛ ( $128 \pm 34$  мл;  $p < 0,001$ ). Эти результаты сходны с таковыми у пациентов с ХОЗЛ без БА.

Самое крупное и длительное исследование эффективности тиотропия по сравнению с плацебо UPLIFT включало 5993 пациента со среднетяжелым и тяжелым ХОЗЛ (средний уровень постбронходилатационного  $ОФВ_1$  48% от должного), период наблюдения за которыми составил 4 года. Дизайн исследования предполагал, что пациенты могли получить любую ранее назначенную терапию по поводу ХОЗЛ (включая ДДБА, ИКС и теофиллин) за исключением антихолинергических препаратов короткого действия.

Несмотря на то что главные конечные точки (ежегодная скорость снижения

пре- и постбронходилатационных  $ОФВ_1$  и ФЖЕЛ) в этом исследовании достигнуты не были (см. ниже), его результаты свидетельствовали об улучшении пре- и постбронходилатационного уровня  $ОФВ_1$  (87-103 и 47-65 мл в группах тиотропия и плацебо соответственно) и ФЖЕЛ (170-204 и 32-65 мл соответственно) во время каждого измерения (через 30 дней, а затем через каждые 6 мес) за период исследования.

Важно отметить, что, несмотря на отсутствие влияния тиотропия на уровень снижения  $ОФВ_1$ , он в значительной степени способствовал улучшению легочной функции. В конце исследования пребронходилатационный показатель  $ОФВ_1$  был не ниже, чем за 4 года до этого. Более того, эти преимущества в отношении спирометрических показателей были достигнуты даже с учетом того, что 70% больных уже принимали оптимальную терапию по поводу ХОЗЛ (ДДБА и ИКС), а 35% пациентов получали теофиллин. Таким образом, прием тиотропия обеспечивает дополнительное улучшение независимо от проводимой терапии.

Недавний дополнительный анализ исследования UPLIFT в подгруппе 2739 пациентов с ХОЗЛ II стадии по GOLD (средний постбронходилатационный  $ОФВ_1$  59% от должного) показал, что достигнутое улучшение через 4 года исследования по показателям пре- и постбронходилатационного  $ОФВ_1$  (100-118 и 52-81 мл соответственно;  $p < 0,0001$  во всех временных точках) значительно превосходило таковое у пациентов с более поздними стадиями (по показателю  $ОФВ_1$ ). Таким образом, показано преимущество лечения пациентов с ХОЗЛ при помощи тиотропия начиная со II стадии ХОЗЛ. Дальнейший анализ, учитывавший такой фактор, как курение (курившие постоянно; бывшие курильщики; курившие периодически), свидетельствовал об эффективности тиотропия в улучшении легочной функции независимо от статуса курения.

## Ухудшение легочной функции

В более раннем постанализе данных однолетнего наблюдения показано значительное ( $p=0,005$ ) замедление скорости снижения пребронходилатационного  $ОФВ_1$  в группе тиотропия (12,4 мл/год) по сравнению с плацебо (58 мл/год). В основу исследования UPLIFT была положена гипотеза о том, что тиотропий будет способствовать уменьшению скорости ежегодного снижения пре- и постбронходилатационного  $ОФВ_1$  в течение 4 лет; таким образом, можно было бы говорить о модификации заболевания. Эта конечная точка достигнута не была, статистической разницы между скоростью снижения  $ОФВ_1$  в группе тиотропия и плацебо не наблюдалось. Скорость падения пребронходилатационного  $ОФВ_1$  составила в среднем 30 мл в обеих группах, постбронходилатационного  $ОФВ_1$  – 40 и 42 мл соответственно.

В противоположность этому апостериорный анализ, включивший 1556 пациентов, не принимавших на момент включения ДДБА и ИКС, показал в группе тиотропия достоверное ( $p=0,048$ ),



хотя и небольшое, уменьшение скорости снижения постбронходилатационного  $ОФВ_1$  по сравнению с плацебо ( $40 \pm 3$  против  $47 \pm 3$  мл/год соответственно).

Анализ, в котором учитывали время приема пациентами ИКС или ДДБА, продемонстрировал достоверное преимущество тиотропия по сравнению с плацебо в замедлении скорости снижения  $ОФВ_1$  ( $39 \pm 3$  против  $49 \pm 3$  мл/год соответственно;  $p=0,008$ ).

В субанализе, в который включали пациентов со II стадией ХОЗЛ, показано небольшое, однако достоверное преимущество тиотропия в замедлении скорости снижения  $ОФВ_1$  по сравнению с плацебо ( $43 \pm 2$  против  $49 \pm 2$  мл/год соответственно;  $p=0,02$ ). Эти данные предполагают, что тиотропий модифицирует течение ХОЗЛ, замедляя скорость снижения  $ОФВ_1$ .

### Обострения ХОЗЛ и связанные с ними госпитализации

Профилактика обострений ХОЗЛ является одной из основных задач эффективной фармакотерапии (GOLD, 2008).

В более ранних исследованиях, включая 6-месячное исследование, проведенное D.E. Niewoehne и соавт., уже упоминалось о преимуществе тиотропия в предотвращении, по меньшей мере, одной госпитализации, связанной с развитием обострения, чего не отмечалось при использовании ипратропия или сальметерола.

В другом многоцентровом французском исследовании MISTRAL, длившемся 1 год, с участием более 1000 пациентов с ХОЗЛ (средний  $ОФВ_1$   $1,37 \pm 1$  л, или  $47,9\%$  от должного), лечение тиотропием способствовало увеличению времени до первого обострения почти на 100 дней, при этом количество пациентов, отмечавших наличие, по крайней мере, одного обострения, уменьшилось на  $17\%$ , а общее количество обострений удалось снизить на  $35\%$  по сравнению с плацебо.

Эти данные были подтверждены результатами исследования UPLIFT, в котором также была показана эффективность тиотропия в уменьшении количества обострений и связанных с ними госпитализаций. Так, тиотропий достоверно по сравнению с плацебо увеличивает время до первого обострения, снижая риск обострений на  $14\%$  (ОР  $0,86$ ;  $95\%$  ДИ  $0,81-0,91$ ;  $p<0,001$ ), а также уменьшает риск обострений, требующих госпитализации, на  $14\%$  (ОР  $0,86$ ;  $95\%$  ДИ  $0,78-0,95$ ;  $p=0,002$ ). Более того, частота обострений (на 1 пациента в год) была достоверно ниже в группе тиотропия ( $0,73 \pm 0,02$ ) по сравнению с группой плацебо ( $0,85 \pm 0,02$ ) при ОР  $0,86$  ( $0,81-0,91$ ;  $p<0,001$ ). Субанализ подгруппы пациентов с ХОЗЛ II стадии по GOLD показал, что эффективность препарата в снижении риска обострений у пациентов с умеренным течением ХОЗЛ сопоставима с таковой у больных с тяжелыми формами ХОЗЛ.

В исследовании Powrie и соавт. показана эффективность влияния тиотропия по сравнению с плацебо у 142 пациентов с ХОЗЛ (средний  $ОФВ_1$   $50\%$  от должного) на уровень маркеров воспаления в мокроте (ИЛ-6, 8 и миелопероксидазы) и в сыворотке (ИЛ-6 и СРБ) при одновременном уменьшении количества обострений. В этом исследовании тиотропий ассоциировался с уменьшением частоты обострений на  $52\%$  на 1 пациента в год по сравнению с плацебо ( $1,17 \pm 2,25$  против  $2,46 \pm 3,82$  соответственно;  $p=0,007$ ), при этом время до первого обострения составило  $236 \pm 143$  против  $157 \pm 124$  дня соответственно ( $p=0,009$ ). Достоверных различий в концентрации маркеров

воспаления в мокроте и крови между двумя группами не отмечалось. На основании этого авторы заключили, что снижение частоты обострений, достигнутое с помощью тиотропия, не является следствием уменьшения воспаления в дыхательных путях и системного воспаления.

В 2-летнем исследовании INSPIRE Wedzicha и соавт. сравнивали эффективность тиотропия и комбинированной терапии сальметеролом/флутиказоном в предотвращении обострений ХОЗЛ. В исследовании приняли участие 1323 пациента с тяжелыми и очень тяжелыми формами ХОЗЛ (средний постбронходилатационный  $ОФВ_1$   $39,4\%$  от должного). Хотя это и не являлось конечной точкой, изменения в уровне постбронходилатационного  $ОФВ_1$  через 2 года лечения в обеих группах были сопоставимы:  $10$  мл в группе тиотропия и  $-10$  мл в группе комбинированного лечения (разница между группами  $-20$  мл,  $95\%$  ДИ от  $-60$  до  $10$ ;  $p=0,22$ ). Главной конечной точкой было ежегодное количество обострений, требующих приема пероральных кортикостероидов и/или антибиотиков либо госпитализации. Количество обострений в год было приблизительно одинаковым в обеих группах лечения —  $1,32$  в группе тиотропия и  $1,28$  в группе сальметерола/флутиказона ( $p=0,66$ ). В то же время на фоне комбинированного лечения отмечалось меньшее количество обострений, требовавших назначения пероральных кортикостероидов, по сравнению с терапией тиотропием ( $0,69$  против  $0,85$  соответственно;  $p=0,039$ ). Напротив, в группе сальметерола/флутиказона отмечалось большее количество обострений, требовавших назначения антибиотиков, по сравнению с группой тиотропия ( $0,97$  против  $0,82$  соответственно;  $p=0,028$ ).

Причина, по которой в группе тиотропия назначение пероральных кортикостероидов требовалось чаще, не совсем ясна, однако может заключаться в потребности в дополнительной противовоспалительной терапии у некоторых из этих пациентов для профилактики обострений. Почти половина больных из группы тиотропия перед участием в исследовании получала ИКС, поэтому резкая отмена этих препаратов могла спровоцировать обострения, потребовавшие назначения кортикостероидов. Ранее в литературе упоминалось об увеличении риска обострений у пациентов с ХОЗЛ после отмены ИКС.

Большее количество обострений, требовавших назначения антибиотиков, в группе сальметерола/флутиказона может быть связано с ухудшением деятельности иммунной системы. Так, в группе комбинированного лечения отмечалось вдвое большее количество пневмоний по сравнению с группой тиотропия ( $8$  против  $4\%$  соответственно, ОР  $1,94$ ;  $95\%$  ДИ  $1,19-3,17$ ;  $p=0,008$ ). Эти данные подтверждаются результатами исследования TORCH, согласно которым в группе флутиказона наблюдалось увеличение частоты пневмоний почти на  $50\%$ . В наблюдательном исследовании отмечалось повышение риска пневмонии на  $70\%$  в группе ИКС, а в недавно проведенном метаанализе этот риск увеличивался на  $34\%$ . В отличие от ИКС тиотропий не увеличивает риск пневмонии.

### Качество жизни, связанное с состоянием здоровья

У пациентов с ХОЗЛ происходит неизменное ухудшение качества жизни, связанного с состоянием здоровья, или статуса здоровья. Из-за ухудшения проходимости воздуха через дыхательные пути у пациентов происходит ограничение

поступления воздуха, возникает одышка и снижается физическая активность. Таким образом, в лечении ХОЗЛ одной из наиболее важных задач является улучшение качества жизни больных. Для оценки качества жизни у пациентов с ХОЗЛ в настоящее время используют респираторный опросник Госпиталя Св. Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ). Минимальным клинически значимым улучшением состояния считается уменьшение показателей по SGRQ на 4 пункта. Анализ более ранних исследований показал улучшение качества жизни по опроснику SGRQ как минимум на 4 пункта при лечении тиотропием в отличие от плацебо и ипратропия. В дальнейших исследованиях эти данные подтвердились.

В канадском исследовании с участием 913 пациентов, длившемся год, показано достоверное улучшение качества жизни в группе тиотропия по опроснику SGRQ по сравнению с плацебо ( $40,9$  против  $43,7$  соответственно;  $p<0,01$ ). В исследовании, которое проводили во Франции в течение 9 мес с участием 554 пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ, изучали эффективность тиотропия по сравнению с плацебо. В группе лечения тиотропием снижения, по меньшей мере, на 4 пункта по опроснику SGRQ удалось достичь у большего количества пациентов по сравнению с плацебо ( $59,1$  против  $48,2\%$  соответственно;  $p=0,029$ ).

В исследовании UPLIFT перед началом испытания у пациентов отмечалось умеренное снижение качества жизни, при этом в группе тиотропия улучшения удалось достичь уже через 6 мес. За оставшиеся 3,5 года показатель качества жизни у всех пациентов постепенно снижался, однако в группе тиотропия он неизменно был выше по сравнению с группой плацебо (на  $2,3-3,3$  пункта;  $p<0,0001$ ). В конце исследования показатель качества жизни в группе тиотропия все еще лучше по сравнению с исходными данными; в группе плацебо этот показатель по опроснику SGRQ ухудшился. Через 4 года в группе тиотропия улучшение по SGRQ, по крайней мере, на 4 пункта отмечалось у  $45\%$  пациентов, а в группе плацебо — у  $36\%$  ( $p<0,001$ ).

Хотя у больных ХОЗЛ II стадии по GOLD в исследовании UPLIFT отмечалось несколько лучшее качество жизни до начала лечения ( $41$  пункт по SGRQ), чем в популяции в целом, у этих пациентов в группе тиотропия удалось достичь значительных улучшений качества жизни в результате лечения ( $2,9-3,9$  пункта;  $p<0,001$  во всех временных точках).

В исследовании INSPIRE сравнивали эффективность лечения тиотропием и сальметеролом/флутиказоном, при этом уровень качества жизни до начала лечения в обеих группах был схожим ( $49,1$  и  $48,6$  пункта по SGRQ соответственно). В конце исследования, длившегося 2 года, количество пациентов, достигших улучшения, по крайней мере, на 4 пункта, в группе тиотропия составило  $27\%$ , а в группе комбинированного лечения —  $32\%$  ( $p=0,021$ ). Однако эти данные следует трактовать с осторожностью ввиду большой разницы между количеством пациентов, досрочно прекративших лечение в обеих группах ( $p=0,005$ ).

### Одышка

Экспираторная одышка является ключевым симптомом ХОЗЛ, из-за которого развиваются ограничения физической активности и ухудшение качества жизни у пациентов. Для оценки выраженности одышки в исследованиях с тиотропием использовали индексы BDI и TDI,

а также шкалу Борга (затрудненность дыхания во время физической нагрузки). В ранних исследованиях показано преимущество тиотропия по сравнению с ипратропием и плацебо в улучшении индекса TDI, чего не было отмечено по сравнению с сальметеролом.

В более позднем 12-недельном исследовании эффективности тиотропия по сравнению с плацебо, которое проводилось в группе пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением ХОЗЛ ( $n=100$ ), в группе тиотропия отмечено клинически значимое улучшение по индексу TDI по сравнению с группой плацебо ( $1,28 \pm 0,89$ ). Однако вследствие того, что выборка пациентов была небольшой, статистически достоверной разницы достичь не удалось. В этом же исследовании выявлено, что тиотропий ассоциировался с улучшением переносимости физических нагрузок (увеличение пройденной дистанции на  $36 \pm 14$  м по сравнению с плацебо;  $p<0,05$ ). В недавнем исследовании UPLIFT не использовали индексы BDI и TDI, однако в группе тиотропия отмечалось выраженное улучшение в отношении общего качества жизни по опроснику SGRQ по сравнению с группой плацебо (разница  $1,8$  пункта;  $p<0,001$ ).

### Эффективность тиотропия в комбинации с другими препаратами

В исследованиях сравнивали эффективность (преимущественно в отношении легочной функции) комбинированного лечения тиотропием с ДДБА (формотерол, сальметерол, арформотерол), тиотропием с ДДБА + ИКС (сальметерол/флутиказон), тиотропием в монотерапии, формотеролом в монотерапии и в комбинации с ДДБА. В большинстве исследований оценивали эффективность терапии тиотропием в комбинации с формотеролом.

В пяти исследованиях, в которых изучалась эффективность тиотропия и формотерола, выявлено преимущество комбинированного лечения по сравнению с монотерапией в отношении как пикового  $ОФВ_1$ , так и площади под кривой для  $ОФВ_1$  через 2, 3, 4 и 12 ч. В четырех из этих исследований показано значительное улучшение  $ОФВ_1$  и/или ФЖЕЛ в группах комбинированного лечения.

Недавно сравнивали эффективность дополнительного назначения арформотерола в небулайзере к тиотропию с монотерапией тиотропием в течение 2 нед. Результаты показали значительное преимущество комбинированного лечения в улучшении  $ОФВ_1$  и площади под кривой для  $ОФВ_1$ , а также облегчении одышки по индексу TDI по сравнению с монотерапией.

В 6-недельном сравнительном исследовании изучали эффективность лечения тиотропием или формотеролом в комбинации с сальметеролом или флутиказоном. Показано преимущество двойной комбинации ДДБА по сравнению с комбинацией ДДБА + ИКС в улучшении  $ОФВ_1$  и пребронходилатационного ФЖЕЛ, однако не в отношении пребронходилатационного  $ОФВ_1$  или потребности в скорпомощных препаратах.

В канадском двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (The Canadian Optimal Treatment of COPD), продолжавшемся год, принимали участие 449 пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением ХОЗЛ, которых рандомизировали в группы лечения: монотерапии тиотропием (Т), плацебо (П), тиотропий + сальметерол  $50$  мкг 2 раза в сутки

Продолжение на стр. 14.



# Антихолинергические препараты длительного действия у пациентов с ХОЗЛ: эффективность и безопасность

Продолжение. Начало на стр. 12.

(Т+С), тиотропий + сальметерол/флутиказон (сухопорошковый) по 2 вдоха 25/250 мкг 2 раза в сутки (Т+С/Ф). В этом исследовании выявлено, что дополнительное назначение к тиотропию комбинации сальметерол + флутиказон ассоциировалось с достоверным улучшением ОФВ<sub>1</sub> через год лечения, чего не было достигнуто дополнительным назначением только сальметерола. При этом любое комбинированное лечение с тиотропием эффективнее улучшало качество жизни пациента по сравнению с монотерапией тиотропием в течение 52 нед. Однако ни одна из комбинаций не показала дополнительного преимущества по сравнению с монотерапией тиотропием в отношении обострений (главная конечная точка), хотя в группе Т+С/Ф отмечалось меньшее количество госпитализаций, связанных с обострениями.

В небольшом исследовании продолжительностью 2 нед сравнивали тройную терапию Т+С/Ф с монотерапией тиотропием и терапией С/Ф. Тройная терапия показала преимущество в улучшении функции легких и снижении потребности в скоропомощных препаратах по сравнению с остальными группами лечения.

Подводя итог, можно сделать вывод о преимуществе комбинированного лечения тиотропий + ДДБА либо тиотропий + ДДБА/ИКС. В дальнейших исследованиях предполагается сравнить эффективность двойной и тройной терапии в разных подгруппах пациентов с ХОЗЛ.

## Безопасность

В недавнем метаанализе 12 исследований с тиотропием и 5 исследований с ипратропием у пациентов с ХОЗЛ (в 9 исследованиях сравнивали эффективность лечения тиотропием с плацебо, 8 — с лечением другим препаратом), проведенном Singh и соавт. (всего 14 783 пациента), выявлен уровень общего риска сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) в исследованиях с тиотропием против другого активного лечения в среднем 1,58 (1,21-2,06). В отношении отдельных сердечно-сосудистых событий этот риск составлял: 1,80 (1,17-2,77) — для сердечно-сосудистой смерти; 1,53 (1,05-2,23) — для инфаркта миокарда и 1,46 (0,81-2,23) — для инсульта. Авторы заключают, что ингаляционные антихолинергические препараты ассоциируются с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда у пациентов с ХОЗЛ. Однако этот метаанализ подвергся критике, поскольку он основывался на суммарных данных пациентов, а не на индивидуализированном подходе и не учитывал разную длительность приема препаратов в течение исследования из-за большего количества пациентов, вышедших из исследования в группах плацебо и препарата сравнения. Таким образом, в группе ингаляционных антихолинергических бронходилататоров риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий был выше только из-за большей длительности лечения. Ни в одном из исследований с тиотропием, проанализированных Singh и соавт., у пациентов

не оценивали развитие фатальных событий до завершения периода лечения, определенного в протоколе.

В противоположность этому метаанализу в 4-летнем исследовании эффективности тиотропия против плацебо (UPLIFT) жизненные показатели оценивали у 96% из почти 6 тыс. участников даже после окончания периода активного плацебо-контролируемого лечения (1440 дней). Анализ выживаемости в исследовании UPLIFT показал достоверное снижение риска смерти на 13% в течение 1440 дней (ОР 0,87 (0,76-0,99);  $p=0,034$ ). При оценке жизненного статуса 75% пациентов в течение 30 дней после заявленного в протоколе периода лечения (1470 дней) ОР составил 0,89 (95% ДИ 0,79-1,02;  $p=0,086$ ). Дальнейший анализ фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в исследовании UPLIFT с использованием таких же показателей, как и в анализе Singh и соавт., показал другие результаты. Так, риск комбинированной конечной точки составил 0,78 (95% ДИ 0,65-0,94), риск сердечно-сосудистой смерти — 0,73 (95% ДИ 0,56-0,95); при этом отмечалась тенденция к уменьшению, а не к увеличению риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в результате лечения тиотропием.

Дальнейший анализ серьезных побочных эффектов в исследовании UPLIFT показал достоверное снижение риска инфаркта миокарда (0,84; 95% ДИ 0,77-0,99) и застойной сердечной недостаточности (0,59; 95% ДИ 0,37-0,96), при этом не отмечалось увеличения риска инсульта (0,95; 95% ДИ 0,70-1,29), в том числе фатального (0,82; 95% ДИ 0,40-1,66).

В более поздних анализах двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (с минимальной длительностью 4 нед) подтверждена безопасность тиотропия в отношении сердечно-сосудистого риска. Эти данные опровергают ранние предположения о возможном (хотя и незначительном) увеличении риска развития инсульта.

Недавно были опубликованы результаты наблюдательного исследования, в котором оценивали общую смертность в группе тиотропия. Показано, что по сравнению с группой лечения только ДДБА + ИКС дополнительное применение тиотропия ассоциировалось с уменьшением риска смерти (ОР 0,60; 95% ДИ 0,45-0,79), однако в группе дополнительного назначения ипратропия или теofilлина этот риск увеличивался. Данные этого наблюдательного исследования, однако, не учитывали дополнительные триггерные факторы, такие как курение и тяжесть заболевания в группах наблюдения.

## Другие побочные эффекты

В ранее опубликованном анализе клинического исследования безопасности тиотропия (4435 пациентов из группы тиотропия и 3384 из группы плацебо) отмечается, что сухость во рту (ОР 3,60; 95% ДИ 2,56-5,05) была самым частым побочным эффектом. Задержка мочи была редким побочным эффектом (ОР 0,78 на 100 пациенто-лет в группе приема тиотропия). Другие побочные эффекты,

такие как запор и затуманенность зрения, характерные для антихолинергических препаратов, встречались нечасто. Тип и частота побочных эффектов, отмечавшихся в исследовании UPLIFT, сравнимы с таковыми в других исследованиях.

## Тиотропий в доставочном устройстве Respimat Soft Mist Inhaler

Не так давно во многих странах проводилась апробация водно-аэрозольной формы тиотропия в доставочном устройстве Респимат Soft Mist Inhaler (SMI). Преимущество Респимата заключается в том, что это многодозовое устройство, которое не содержит сжатых газов и представляет лекарственное вещество в виде мелкодисперсного аэрозольного облака. Частицы в нем гораздо более мелкие, и распыляются они с меньшей скоростью, чем в стандартных ингаляторах. Таким образом большее количество препарата поступает прямо в легкие, не оседая в ротовой полости.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 2002 пациентов с ХОЗЛ сравнивали эффективность тиотропия у пациентов, получавших препарат через SMI в дозе от 1,25 до 20 мкг либо через устройство Handihaler в дозе 18 мкг, а также с плацебо. Результаты исследования показали, что эффективность, безопасность и фармакокинетика тиотропия, назначенного в дозе 5-10 мкг через SMI, были сопоставимыми с таковыми для 18 мкг тиотропия, который пациенты получали через Handihaler.

Также есть данные двух 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность тиотропия 5 и 10 мкг 1 р/сут через SMI и ипратропия 36 мг через стандартный ингалятор 4 р/сут. Всего в этих исследованиях приняли участие 719 пациентов с ХОЗЛ (средний ОФВ<sub>1</sub> 40,7% от должного). Результаты этих двух исследований показали значительное улучшение ОФВ<sub>1</sub> (главная конечная точка) и других спирометрических показателей у пациентов, принимавших тиотропий в обеих дозах, в отличие от ипратропия и плацебо при сопоставимом количестве побочных эффектов во всех группах. Значительной разницы в эффективности и безопасности 5 и 10 мкг тиотропия отмечено не было.

Эти данные подтверждаются еще двумя крупными исследованиями длительностью 48 нед каждое идентичного дизайна, в которых сравнивали эффективность тиотропия, доставляемого через SMI в дозе 5 или 10 мкг, у пациентов с ХОЗЛ. Обе эти дозы были эффективными в улучшении ОФВ<sub>1</sub>, качества жизни, уменьшении одышки и количества обострений по сравнению с плацебо. У всех пациентов, получавших тиотропий в этих исследованиях, отмечалась хорошая переносимость препарата, несмотря на наличие характерных для всех антихолинергических препаратов побочных эффектов.

## Новые антагонисты М<sub>3</sub>-холинорецепторов

В настоящее время на разных стадиях разработки находятся несколько новых препаратов из группы антагонистов М<sub>3</sub>-холинорецепторов. Два из них —

аклидин и NVA (гликопирролат) — уже проходят стадию клинических исследований, при этом отмечена их хорошая переносимость.

Аклидин, используемый с помощью многодозового доставочного устройства, обладает преимуществом быстрой гидролитической инактивации после абсорбции в плазме, что обуславливает высокий профиль безопасности препарата. Однако, по предварительным данным клинического исследования III фазы, предполагается, что продолжительность действия препарата в исследуемой дозе будет меньше, чем у тиотропия, что обуславливает необходимость увеличения дозы либо более частого применения аклидина.

NVA, который в настоящее время проходит клинические исследования III фазы, обладает низкой системной абсорбцией, что обуславливает небольшое количество системных побочных эффектов, включая гиперсаливацию. Этот препарат имеет достаточную продолжительность действия, что позволит использовать его 1 раз в сутки, а эффект бронходилатации наступает сразу после введения, что сравнимо с эффективностью тиотропия.

## Заключение

За последние несколько лет накоплена значительная доказательная база эффективности и безопасности тиотропия в лечении ХОЗЛ. Недавно опубликованные результаты крупнейшего 4-летнего исследования UPLIFT с участием 5993 пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ показали значительные преимущества тиотропия по сравнению с плацебо в улучшении легочной функции и качества жизни, связанного с состоянием здоровья, а также в уменьшении количества обострений и связанных с ними госпитализаций. Эти преимущества наблюдали во всех подгруппах пациентов независимо от тяжести течения ХОЗЛ, дополнительно назначенной терапии по поводу ХОЗЛ (ДДБА и ИКС), а также независимо от статуса курения, что отражает реальную ситуацию.

Применение тиотропия ассоциировалось также с уменьшением общей смертности и количества тяжелых сердечно-сосудистых побочных эффектов во время лечения, что подтверждает безопасность тиотропия, особенно в свете опубликованных результатов метаанализа, в котором предполагалось увеличение количества фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Результаты исследования UPLIFT, характеризующегося отличным дизайном, достаточной продолжительностью (4 года), а также наблюдением за большинством пациентов по завершении лечения, показали большую достоверность, чем результаты метаанализа, суммировавшего данные множества исследований, которые было невозможно дифференцированно оценить из-за различной продолжительности лечения и разного периода наблюдения.

Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010, 16: 97-105

Список литературы находится в редакции.

Сокр. перевод с англ. Татьяна Спринсян

