

УДК 616.24–007.272–036.12–085:615.835.5

Ю. М. Мостовой, Т. В. Константинович, А. В. Демчук
ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРОПІУ
У ХВОРИХ ХОЗЛ (РЕГІОНАЛЬНИЙ СУБАНАЛІЗ ДОСЛІДЖЕННЯ TIOSPIR)

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТИОТРОПИЯ
У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ (РЕГИОНАЛЬНЫЙ СУБАНАЛИЗ
ИССЛЕДОВАНИЯ TIOSPIR)

Ю. М. Мостовой, Т. В. Константинович, А. В. Демчук

Резюме

В рамках международного многоцентрового исследования TIOSPIR авторами статьи было исследовано влияние тиотропия бромид (Спирива®) на течение хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) у 32 больных (29 мужчин и 3 женщины, возраст — (63,0 ± 9,8) года). Средняя продолжительность лечения составила (2,35 ± 0,34) года.

Исследовали частоту обострений ХОЗЛ, госпитализаций, влияние на сердечно-сосудистую систему, экономические затраты на лечение обострений, приверженность к терапии.

В результате установлено, что длительный прием тиотропия приводит к уменьшению частоты обострений ХОЗЛ, госпитализаций, затрат на лечение пациентов в период обострений.

Сочетание тиотропия с ингаляционными кортикостероидами и бета-2-агонистами длительного действия значительно улучшает контроль заболевания у пациентов с крайне тяжелым течением ХОЗЛ.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, тиотропия бромид, эффективность длительного применения.

Укр. пульмонолог. журнал. 2015, № 2, С. 56–59.

Мостовой Юрий Михайлович
 Винницький національний медичний університет
 ім. М.І. Пирогова МОЗ України
 Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
 Д. мед. н., професор
 28/59, вул. 600-річчя, м. Вінниця, 21021, Україна
 Тел.: 380432 44-62-30, mostvin@mail.ru

THE EFFECTIVENESS OF LONG-TERM USE OF THIOTROPIUM
IN COPD PATIENTS (TIOSPIR STUDY REGIONAL
SUB-ANALYSIS)

Yu. M. Mostovoy, T. V. Konstantinovich, A. V. Demchuk

Abstract

Within the frames of international multicenter study TIOSPIR the authors have evaluated the effect of thiotropium bromide (Spiriva®) on the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 32 patients (29 males and 2 females, mean age (63,0 ± 9,8) years). Mean treatment duration was (2,35±0,34) years.

The rate of COPD exacerbations/hospitalizations, influence on cardiovascular system, economical aspects and treatment compliance were analyzed.

It was established that long-term treatment with thiotropium was associated with less COPD exacerbations/hospitalizations and lower cost of exacerbation management.

Combination of thiotropium with inhaled corticosteroids and long-acting beta-2 agonists led to better control of the disease in patients with severe course of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, thiotropium bromide, effectiveness of long-term use.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 2:56–59.

Yurii M. Mostovyi
 Vinnytsia national medical university named
 after M. I. Pyrogov MOH of Ukraine
 Chief of internal diseases propaedeutics chair
 Doctor of medicine, professor
 28/59, 600-richia, Vinnytsia, 21021, Ukraine
 Tel.: 380432 44-62-30, mostvin@mail.ru

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є актуальною проблемою сучасної медицини. Дебютуючи ще в молодому та середньому віці, маніфестація ХОЗЛ стає найбільш яскравою у осіб старших вікових груп і тоді потребує активного регулярного лікування. Незважаючи на певні досягнення в боротьбі з цим захворюванням, розповсюдження його не зменшується, а смертність зростає. ХОЗЛ є патологічним станом, який суттєво знижує якість життя, часто призводить до інвалідації [1].

В зв'язку з цим науковці всього світу постійно ведуть пошук нових підходів до діагностики та лікування ХОЗЛ, аби вдосконалити терапію даного контингенту хворих. Пошук йде в напрямку розробки нових ліків, нових доставкових пристроїв, оксигенаторів, небулайзерних технологій.

Одним із таких наукових проектів було дослідження TIOSPIR, що ініціювала компанія «Берінгер Інгельхайм». Воно тривало в період з 2010 до 2013 року в 50 країнах Європи, в тому числі і в Україні. В дослідження було включено 17 153 пацієнта. Глобальною метою дослідження було визначення безпечності різних форм тіотро-

пія броміду (Спірива) в доставкових пристроях Ханді-Халер та РеспімаТ.

В результаті проведеного дослідження був зроблений висновок, що різні доставкові пристрої абсолютно однаково впливали на ефективність та безпечність лікування хворих на ХОЗЛ [2].

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім. М. І. Пирогова також брала участь у дослідженні TIOSPIR. Виконавцями роботи (професор Ю. М. Мостовой, професор Т. В. Константинович, доцент А. В. Демчук) спостерігалось 32 пацієнта з ХОЗЛ, серед них чоловіків було 29 (90,6 %), жінок — 3 (9,4 %), середній вік хворих склав (63,0 ± 9,8) років. Пацієнтів, що мали ХОЗЛ II ст., було 15 (46,9 %), ХОЗЛ III ст. — 9 (28,1 %), ХОЗЛ IV ст. — 8 (25,0 %). Згідно протоколу дослідження, хворі оглядались один раз на 3 місяці. Основні клінічні дані пацієнтів до початку лікування представлені у табл. 1.

Всі пацієнти мали тривалий анамнез куріння, третина з них продовжували курити протягом дослідження. За середнім значенням показника задишки mMRC та ОФВ₁ тяжкість захворювання відповідала тяжкому перебігу ХОЗЛ у більшості пацієнтів.

© Мостовой Ю. М., Константинович Т. В., Демчук А. В., 2015

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів до початку лікування

Ознака	Загалом (n=32)		ХОЗЛ II (n=15)		ХОЗЛ III (n=9)		ХОЗЛ IV (n=8)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Анамнез куріння, пачко-роки	41,06 ± 4,06		29,9 ± 3,5		44,6 ± 5,4		58,0 ± 11,5		<0,05
Продовжували курити	11	34,4	7	46,7	4	44,4	0	0	<0,05
Показник задишки за шкалою mMRC, бали	2,13 ± 0,11		1,80 ± 0,11		2,11 ± 0,20		2,75 ± 0,16		<0,05
ОФВ ₁ , % від належного	43,76 ± 3,14		59,9 ± 1,4		38,1 ± 2,5		19,9 ± 1,8		>0,1
Середня кількість загострень на рік	1,72 ± 0,16		1,5 ± 0,2		1,7 ± 0,3		2,1 ± 0,4		>0,1
Середня кількість госпіталізацій на рік	1,06 ± 0,21		1,1 ± 0,3		0,6 ± 0,3		1,6 ± 0,5		>0,1
ІХС	27	84,4	12	80,0	8	88,9	7	87,5	>0,1
Гіпертонічна хвороба	22	68,8	10	66,7	9	100	3	37,5	>0,1
Серцева недостатність	14	43,8	5	33,3	5	55,6	4	50,0	>0,1
Прийом ТДБА+ІКС	16	50,0	7	46,7	5	55,6	4	50,0	>0,1

Майже всі пацієнти мали більше одного загострення ХОЗЛ на рік (в середньому $(1,72 \pm 0,16)$ рази на рік) та більшість із них лікувалась в умовах стаціонару ($(1,06 \pm 0,21)$ рази на рік).

Спираючись на сучасні критерії класифікації ХОЗЛ, всіх пацієнтів можна віднести до групи D (виражена задишка ≥ 2 за шкалою mMRC, низький показник ОФВ₁ та/або не менше 2-х загострень ХОЗЛ на рік).

Серед супутніх захворювань у більшості пацієнтів спостерігалась ІХС. Гіпертонічну хворобу мали дві третини хворих та у 43,8 % пацієнтів виявлялись ознаки серцевої недостатності.

До вступу у дослідження жоден із пацієнтів не отримував тіотропій. Для лікування ХОЗЛ всі хворі використовували препарати швидкої допомоги переважно бета-2-агоністи швидкої дії (сальбутамол). Половина пацієнтів отримували базисну терапію комбінацією бета-2-агоністів тривалої дії та інгаляційних кортикостероїдів.

Коли завершилось дослідження і ми дізнались його результати, а саме те, що різні доставкові пристрої в однаковій мірі впливають на ефективність та безпечність лікування, ми вирішили дещо в іншому ракурсі розглянути та проаналізувати власні матеріали — дослідити, як саме тіотропія бромід (Спірива) впливав на перебіг ХОЗЛ.

Ми вважали, що здатні отримати високо достовірні дані, оскільки пацієнти тривалий час були під нашим пильним контролем. Регулярно проходили низку лабораторних та функціональних обстежень, не говорячи вже про уважне суб'єктивне та об'єктивне обстеження.

Аби максимально об'єктивізувати результати ми обрали наступні показники для аналізу:

- частота загострень ХОЗЛ;
- частота госпіталізацій;
- виникнення серцево-судинних подій;
- показник смертності;
- економічні витрати на лікування загострень
- прихильність до лікування.

Для оцінки економічних витрат, пов'язаних з ХОЗЛ, було розраховано прямі медичні витрати на лікування загострення ХОЗЛ в умовах стаціонару та загальні витрати на лікування загострень до вступу у дослідження та протягом участі у дослідженні.

Аналогічних матеріалів у доступних вітчизняних літературних джерелах ми не знайшли. Представлений матеріал демонструє власний досвід вивчення ефективності тіотропію броміда (Спірива) у хворих ХОЗЛ, які спостерігались нами з урахуванням ряду міжнародних вимог.

Середня тривалість лікування тіотропієм склала $(2,35 \pm 0,34)$ роки. Троє пацієнтів відмовились від лікування через 3–6 місяців від вступу у дослідження. Причиною відмови були низька ефективність препарату на думку хворого та виникнення побічних дій — сухість в ротовій порожнині у 2-х пацієнтів. У одного хворого виникла алергічна реакція у вигляді кропив'янки на ділянках тіла, які контактували з препаратом дослідження.

Завдяки регулярному контролю дослідниками стану пацієнта, його прихильності до лікування, спостерігався високий комплайнс прийому тіотропію на рівні близько 100 %. Якщо протягом перших 3-х місяців він був трохи нижчим ($(98,7 \pm 1,8)$ %), то через півроку комплайнс перевищив 100 %, що свідчить про зростання прихильності до лікування у осіб, які регулярно відвідують лікаря (рис.1).

Аналіз комплайнсу пацієнтів з різною тяжкістю захворювання виявив найбільшу прихильність у осіб з важким та вкрай важким ХОЗЛ, яка протягом перших півроку навіть перевищувала 100 %. Пацієнти з середньотяжким перебігом захворювання мали комплайнс менше 100 %. Однак через півроку від початку лікування, прийом препаратів дослідження в усіх групах хворих під впливом роз'яснювальної роботи лікарів максимально наблизився до оптимальних 100 % і зберігався на вказаному рівні протягом всього періоду лікування.

Регулярний прийом тіотропію призвів до зменшення частоти загострень вдвічі ($p < 0,05$) (рис. 2а). Тільки у третини хворих (5 осіб або 33,3 %) з ХОЗЛ середньої тяжкості спостерігались загострення протягом участі у дослідженні. В групі з ХОЗЛ III таких пацієнтів було шестеро, що склало 67,7 %, в групі з ХОЗЛ IV — 5 пацієнтів (62,5 %).

Аналіз впливу різних схем базисної терапії на частоту загострень ХОЗЛ виявив, що регулярне тривале застосування монотерапії тіотропієм призвело до статистично значимого зниження частоти загострень на 43,8 % (рис. 2б). А приєднання тіотропію до базисної терапії фіксованою комбінацією інгаляційного корти-

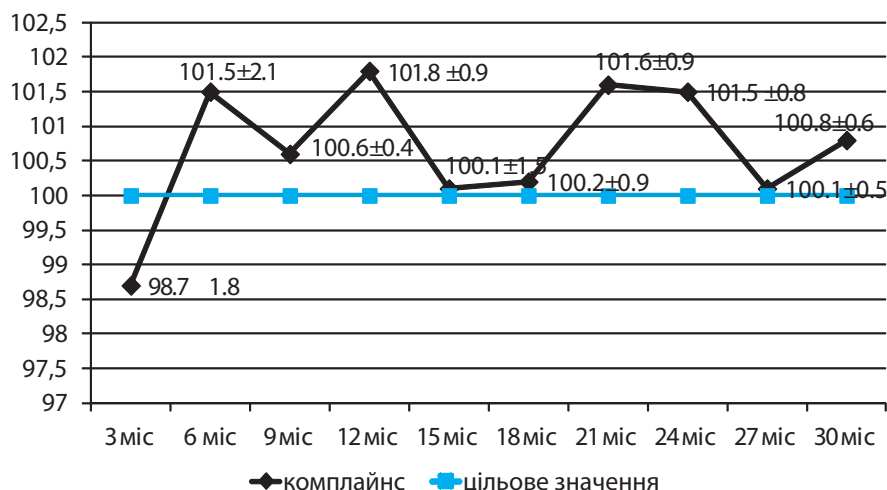


Рис. 1. Динаміка комплайнсу прийому тіотропію, %.

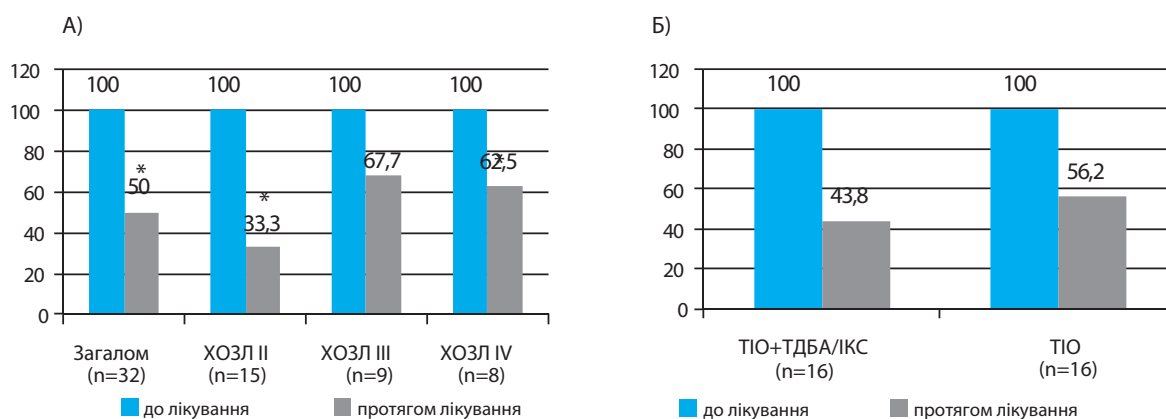


Рис. 2. Частота загострень при тривалому прийомі тіотропію у пацієнтів з різним ступенем тяжкості ХОЗЛ (А) та при застосуванні різних схем базисної терапії (Б), %. (Примітка: * — $p<0,05$).

костероїда та бета-2-агоніста тривалої дії сприяло зниженню частоти загострень більш ніж на половину (на 56,2 %) ($p<0,05$).

Під впливом базисної терапії тіотропієм зменшилась частота госпіталізацій з різних причин — від 62,5 % до вступу у дослідження до 40,6 % протягом дослідження. Найбільш позитивний вплив спостерігався у хворих з ХОЗЛ II, в групі яких кількість госпіталізацій знизилась з 73,3 % до 33,3 % ($p<0,05$). Дещо меншим він був в групі з

ХОЗЛ IV (з 75 до 50 %) ($p<0,05$). У пацієнтів з ХОЗЛ III рівень госпіталізацій дещо збільшився, але це не мало статистичної значимості (рис. 3а).

Поєднання тіотропію з базисною терапією фіксованою комбінацією інгаляційного кортикостероїда та бета-2-агоніста тривалої дії супроводжувалось майже дворазовим зменшенням частоти госпіталізацій (з 81,2 до 43,8 %) в порівнянні з монотерапією тіотропієм (з 43,7 до 37,5 %) ($p<0,05$) (рис. 3б).

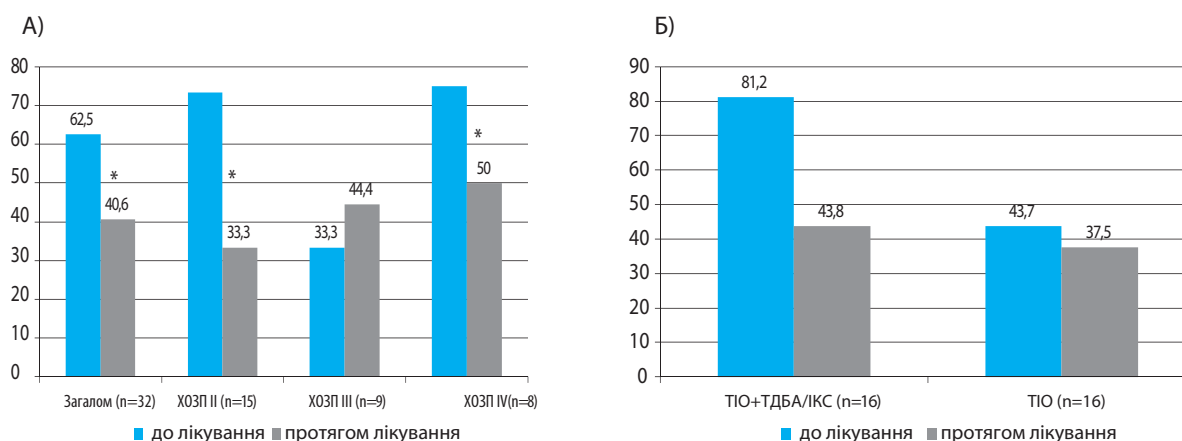


Рис. 3. Частота загострень при тривалому прийомі тіотропію у пацієнтів з різним ступенем ХОЗЛ (А) та при застосуванні різних схем базисної терапії (Б). (Примітка: * — $p<0,05$).

Середня кількість загострень на фоні лікування знизилась майже вдвічі з $(1,72 \pm 0,16)$ на рік до $(0,91 \pm 0,21)$ ($p=0,005$). Тоді як середня кількість госпіталізацій з приводу загострень мала тільки тенденцію до зниження з $(1,06 \pm 0,21)$ до $(0,62 \pm 0,15)$ ($p>0,1$).

Рівень госпіталізацій через погіршення супутніх захворювань також знизився удвічі з $(0,97 \pm 0,32)$ до $(0,46 \pm 0,21)$ ($p=0,05$).

Загалом прямі медичні витрати на лікування загострень знизились з $(1962,28 \pm 417,8)$ грн до $(974,86 \pm 296,75)$ грн ($p=0,003$). Аналіз прямих медичних витрат на лікування загострень ХОЗЛ у стаціонарі показав, що вони знизились з $(1882,14 \pm 432,16)$ грн до $(1396,77 \pm 791,55)$ грн ($p=0,05$).

При цьому найбільш суттєвим та статистично значущим виявилось більш ніж дворазове зниження прямих медичних витрат на лікування загострень — з $(2\,680,96 \pm 666,19)$ грн до $(1\,120,00 \pm 502,83)$ грн та госпі-

талізацію — з $(2585,03 \pm 708,77)$ грн до $(1014,10 \pm 598,79)$ грн у пацієнтів з найтяжчим перебігом ХОЗЛ ($p<0,05$) (табл. 2).

Погіршення перебігу супутніх серцево-судинних захворювань спостерігалось лише у 9 осіб (28,1 %). У більшості випадків (6 чоловік) виникала декомпенсація недостатності кровообігу. Хоча до початку прийому тіотропію подібна патологія спостерігалась та призвела до госпіталізації майже третину хворих. У одного пацієнта розвинувся ішемічний інсульт та двоє хворих були госпіталізовані з приводу пароксизму фібриляції передсердь.

Померло 6 пацієнтів. Причиною смерті у 3-х хворих стала важка серцева недостатність на тлі вкрай тяжкого перебігу ХОЗЛ з частими важкими загостреннями. Декомпенсація недостатності кровообігу на тлі ІХС спричинила смерть 2-х пацієнтів. Раптова коронарна смерть виникла у одного хворого.

Таблиця 2

Фармакоеконічний аналіз витрат на лікування загострень ХОЗЛ до та протягом прийому тіотропію при різному ступені тяжкості захворювання

Показник	ХОЗЛ II (n = 15)		ХОЗЛ III (n = 9)		ХОЗЛ IV (n = 8)	
	До лікування	Протягом лікування	До лікування	Протягом лікування	До лікування	Протягом лікування
Частота загострень/рік	$1,5 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,2^*$	$1,7 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,4^*$	$0,9 \pm 0,3^*$
Частота госпіталізацій/рік	$1,1 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,3$	$1,63 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,9$
Прямі медичні витрати на лікування загострень, грн	$1883,79 \pm 606,99$	$973,48 \pm 555,63$	$1454,26 \pm 946,05$	$848,13 \pm 334,41$	$2680,96 \pm 666,19^*$	$1120,00 \pm 502,83^*$
Прямі медичні витрати на лікування у стаціонарі, грн	$1830,32 \pm 623,36$	$965,84 \pm 534,60$	$1343,73 \pm 972,38$	$3433,20 \pm 2540,09$	$2585,03 \pm 708,77^*$	$1014,10 \pm 598,79^*$

Примітка: * — $p < 0,05$

Заключення

Висока прихильність до лікування протягом тривалого періоду можлива за умови ретельного планового спостереження за пацієнтом з ХОЗЛ.

Тривалий прийом тіотропію призводить до зменшення частоти загострень, госпіталізацій, витрат на їх

лікування, особливо у осіб з вкрай тяжким перебігом захворювання.

Поєднання тіотропію з комбінованим препаратом інгаляційний кортикостероїд+тривало діючий бета-2-агоніст значно покращує контроль захворювання у хворих з вкрай тяжким ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2013 №555 // Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.
2. Wise, R. A. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD [Text] / R. A. Wise, A. Anzueto, D. Cotton et al. // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 369. — P. 1491–1501.

REFERENCES

1. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy vid 27.06.2013 №555. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh.* (Decree of the Ministry of Health of Ukraine from 27.06.2013 №555. Chronic obstructive pulmonary disease. Adapted clinical guidelines based on evidence).
2. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N. Engl. J. Med. 2013;369:1491–1501.