

# ТРИВАЛЕ ЗАСТОСУВАННЯ ІПРАТРОПІУМУ ПОЛІПШУЄ ЛЕГЕНЕВУ ФУНКЦІЮ В ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ Скорочений виклад

## Ретроспективний аналіз даних семи клінічних досліджень

S. I. Rennard, C. W. Serby, Mo Ghafouri, P. A. Johnson and M. Friedman  
Chest 1996; 110(1): 62—70 & 5—6

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) — це прогресуючі захворювання, що призводять до високого рівня захворюваності і смертності. Незважаючи на те, що було запропоновано багато методів лікування, які поліпшують прохідність дихальних шляхів і послаблюють симптоми на короткий проміжок часу, є дуже мало лікувальних методик, призначених для довготривалого лікування з метою поліпшення прогнозу хворих. Оксигенотерапія має безсумнівний позитивний вплив у пацієнтів з ХОЗЛ при наявності гіпоксемії. У багатьох дослідженнях доведено зв'язок куріння і ХОЗЛ. Засвідчено, що припинення куріння сповільнює швидкість зниження вентиляційної функції легень. Бронходилататори, які на короткий проміжок часу поліпшують прохідність дихальних шляхів, посідають перше місце серед медикаментозних засобів, що застосовуються при ХОЗЛ. Проте довготривалий вплив таких препаратів у пацієнтів з ХОЗЛ ще не визначено.

Є різні шляхи призначення бронходилататорів, проте інгаляційний метод забезпечує безпосередню депозицію активної речовини на поверхні дихальних шляхів та найефективнішу бронхорозширюючу дію, причому з невеликою кількістю побічних ефектів. Найбільшого поширення для інгаляційного застосування отримали дві групи бронходилататорів:  $\beta$ -агоністи та антихолінергічні засоби. Засвідчено, що застосування цих двох груп бронходилататорів забезпечує короткотермінове поліпшення прохідності дихальних шляхів. Проте такий короткотерміновий вплив зовсім не є гарантом довготривалого позитивного ефекту на функцію легень. Так, регулярне тривале застосування деяких  $\beta$ -агоністів асоціюється з гіршими наслідками і посиленням гіперреактивності бронхів у хворих на астму. У цьому аспекті застосування антихолінергічних препаратів ще не було ретельно досліджено. Оскільки клінічні дослідження, які проводили перед реєстрацією іпратропіуму в FDA (Адміністрація продуктів і ліків США), включали пацієнтів, яких лікували або іпратропіумом, або  $\beta$ -агоністом протягом тривалого проміжку часу, в авторів виникла думка, що база даних цих досліджень імовірно містить інформацію, яка могла би стосуватись цих питань.

Метою цього аналізу є оцінка впливу довготривалого лікування бронходилататорами ( $\beta$ -агоністами і антихолінергічними препаратами) хворих з ХОЗЛ. Дані отримано з багатоцентрових національних досліджень, які проводили з метою оцінки реєстрації антихолінергічного препарату іпратропіуму. У ході семи клінічних досліджень (кожне тривалістю 90 днів) у пацієнтів з ХОЗЛ порівнювали інгаляційну антихолінергічну терапію іпратропіумом з інгаляційною терапією  $\beta$ -агоністом. Оскільки дослідження мали фактично ідентичний дизайн, це дало змогу проаналізувати дані відразу від 1445 пацієнтів, що суттєво збільшило потужність аналізу.

Результати цього аналізу свідчать, що застосування іпратропіуму протягом 90-денного періоду супроводжується поліпшенням вихідних показників легеневої функції (об'єму форсованого видиху за 1 секунду —  $ОФВ_1$ , і форсованої життєвої ємкості легень — ФЖЄЛ). Ці дослідження засвідчили також посилення чутливості бронхів до швидкодіючих бронходилататорів. І навпаки, у пацієнтів з ХОЗЛ, яких протягом 90-денного періоду лікували  $\beta$ -агоністами, виявляли лише мінімальні зміни показників легеневої функції. Крім того, відзначено зниження чутливості бронхів до швидкодіючих бронходилататорів.

## РЕЗУЛЬТАТИ Досліджувані пацієнти

Із застосуванням іпратропіуму було проведено сім 90-денних досліджень. У трьох дослідженнях препарат вводили через небулайзер, а в чотирьох — за допомогою інгалятора. Сім досліджень включили 1836 пацієнтів, 909 рандомізовано отримували  $\beta$ -агоніст і 927 — іпратропіум. Сімдесят сім відсотків пацієнтів з групи  $\beta$ -агоніста і 80% пацієнтів з групи іпратропіуму завершили дослідження і були наявними для аналізу. Демографічні характеристики пацієнтів в обох групах були подібними.

### Зміни вихідної функції легень

У групі пацієнтів, лікованих іпратропіумом, легенева функція поліпшилась порівняно з вихідною. Порівняно з вихідними рівнями, при лікуванні іпратропіумом  $ОФВ_1$  зріс на 28 мл ( $p < 0,01$ ) і ФЖЄЛ зросла на 131 мл ( $p < 0,01$ ).

На противагу цьому у групі пацієнтів, лікованих  $\beta$ -агоністом, відзначено мінімальні зміни  $ОФВ_1$  (знизився на 1 мл), тоді як ФЖЄЛ збільшилась на 20 мл. Зміни після лікування  $\beta$ -агоністом були виражені меншою мірою, ніж ті, які спостерігали в групі пацієнтів, лікованих іпратропіумом.

### Зміни чутливості бронхів

Реакцію на бронходилататор оцінювали двома шляхами. По-перше, якщо реакція на бронходилататор визначати як поліпшення показників функції легень на 15%, то більшість пацієнтів в

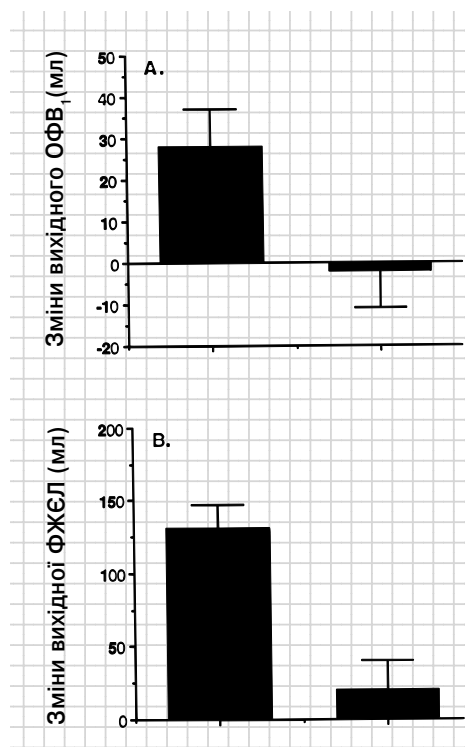


Рис. 1. Зміни вихідної легеневої функції через три місяці лікування. Верхній рисунок:  $ОФВ_1$ . Легеневу функцію визначали до лікування і через три місяці лікування для групи іпратропіуму і  $\beta$ -агоніста. Вертикальна вісь: відмінності у  $ОФВ_1$  через 90 днів порівняно з початковим дослідженням. Нижній рисунок: ФЖЄЛ. Вертикальна вісь: відмінності у ФЖЄЛ через 90 днів лікування порівняно з початковим дослідженням.

обох групах реагували на призначення бронходилататора короткої дії як до, так і після тривалого лікування. Проте 90-денне лікування супроводжувалось зменшенням числа пацієнтів, які реагували на короткодійний бронходилататор. Проте це зниження чутливості до бронходилататора було суттєво меншим для групи пацієнтів, лікованих іпратропіумом.

По-друге, гостру реакцію на бронходилататор оцінювали як усереднену за часом реакцію. Оскільки вихідна функція легень змінилася за 90 днів, важливо порівнювати функцію легень, досягнуту після призначення бронходилататора, з оригінальним вихідним показником. Спостерігали зниження показників легеневої функції після призначення короткодійного бронходилататора у групі пацієнтів, лікованих  $\beta$ -агоністом (ОФВ<sub>1</sub> на 49 мл і ФЖЄЛ на 74 мл). І навпаки, в групі пацієнтів, лікованих іпратропіумом, показники легеневої функції поліпшились після призначення короткодійного бронходилататора (ОФВ<sub>1</sub> на 6 мл і ФЖЄЛ на 44 мл).

В усіх семи клінічних дослідженнях засвідчено зниження гострого ефекту  $\beta$ -агоніста. П'ять з семи досліджень засвідчили поліпшення гострого ефекту іпратропіуму. В усіх дослідженнях іпратропіум мав переваги над  $\beta$ -агоністом після 90 днів лікування. Таким чином, тривала терапія за допомогою  $\beta$ -агоніста призвела до послаблення реакції на короткодійний бронходилататор, тоді як тривала терапія за допомогою іпратропіуму викликала подальше поліпшення реакції на короткодійний бронходилататор.

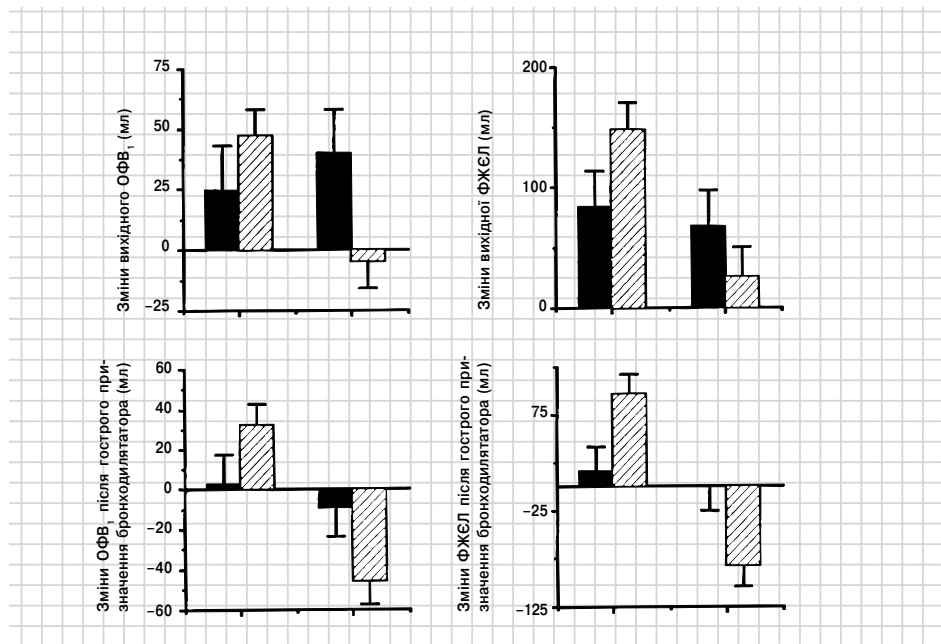
### **Симптоми ХОЗЛ і якість життя**

Зміни симптоматики ХОЗЛ за 3-місячний період лікування і якість життя проаналізовано в курців та в колишніх курців. Оцінка симптомів ХОЗЛ проведена шляхом стандартного анкетування. Об'єктивний статус кожного хворого проаналізовано на початку і в кінці періоду дослідження. Суттєве зменшення задишки відзначено в екс-курців, лікованих іпратропіумом. Індекси якості життя поліпшувалися в цілому несуттєво, проте вищий ступінь їх поліпшення спостерігався в тих, хто припинив куріння і лікувався іпратропіумом.

### **ОБГОВОРЕННЯ**

У цьому дослідженні оцінили вплив 90-денного призначення іпратропіуму порівняно з  $\beta$ -агоністом у пацієнтів з ХОЗЛ. У пацієнтів, яких лікували іпратропіумом, через 90 днів виявили поліпшення вихідної функції легень (ОФВ<sub>1</sub> і ФЖЄЛ). Іпратропіум є також швидкодіючим бронходилататором, і показники легеневої функції, яких удавалося досягти після призначення короткодійного бронходилататора, також була вираженішою в кінці періоду лікування. Ці ефекти були протилежними до ефектів у пацієнтів, яких лікували  $\beta$ -агоністом. В останніх виявили мінімальні зміни вихідної функції легень, і легенева функція після призначення бронходилататора короткої дії також знижувалася в кінці періоду лікування.

ХОЗЛ є прогресуючим захворюванням. У більшості пацієнтів легенева функція погіршується з плином часу. Швидкість зниження легеневої функції залежить від багатьох факторів, включаючи кількість вичурених цигарок, а також від факторів довкілля. Хоча є суттєві відмінності між пацієнтами, вважають, що ОФВ<sub>1</sub> в курців знижується в середньому на 50—100 мл/рік, а в пацієнтів, які кинули курити, на 30 мл/рік. У цьому дослідженні було виявлено значне поліпшення легеневої функції в групі пацієнтів, лікованих іпратропіумом, і мінімальні зміни у пацієнтів, лікованих  $\beta$ -агоністом. З наявних даних неможливо зробити висновки, чи це поліпшення легеневої функції, яке досягли за 90 днів призначення іпратропіуму, є максимальним і чи можна досягти подальшого поліпшення після тривалішого лікування.

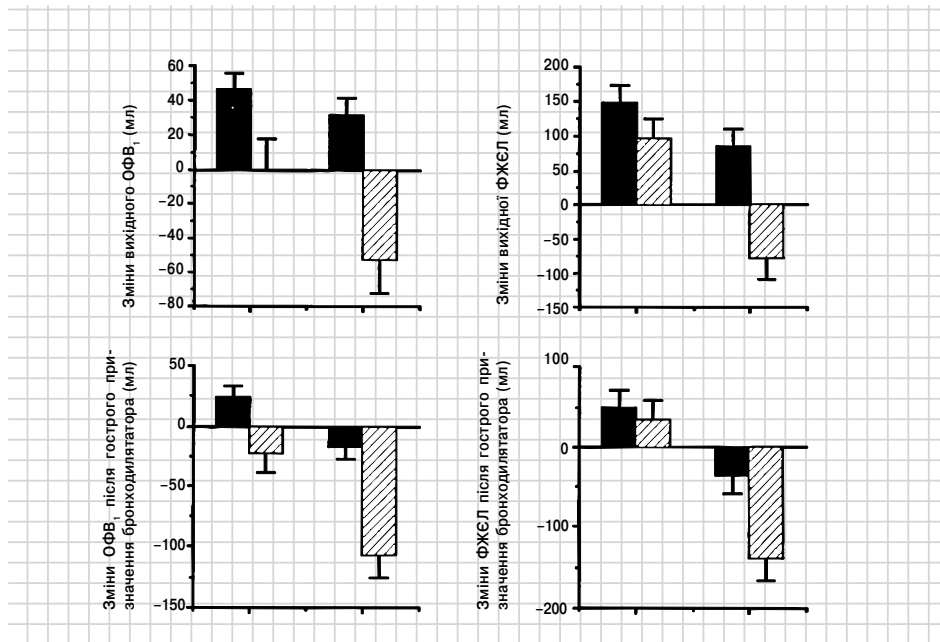


**Рис. 2.** Зміни вихідної функції легень і гостра реакція на бронходилататор для групи  $\beta$ -агоніста і іпратропіуму; стратифікація згідно зі статусом куріння. Верхній рисунок зліва: вихідний ОФВ<sub>1</sub>. Верхній рисунок справа: вихідна ФЖЄЛ. Нижній рисунок зліва: гостра реакція на бронходилататор, яку оцінювали за середнім ОФВ<sub>1</sub> через 4 год. після застосування бронходилататора. Нижній рисунок справа: гостра реакція на бронходилататор, яку оцінювали за середньою ФЖЄЛ через 4 год. після застосування бронходилататора. Курці показані чорними стовпчиками, а курці в анамнезі — заштрихованими стовпчиками.

Поліпшення вихідної функції легень у пацієнтів, яких лікували іпратропіумом, можна пояснити кількома потенційними механізмами. Бронходилататорний ефект іпратропіуму є тривалішим, ніж аналогічний ефект при застосуванні  $\beta$ -агоніста. Дози іпратропіуму, які застосовували в цьому дослідженні, були визначені на підставі гострої бронхолітичної дії цього препарату. Однак оскільки механізми, завдяки яким тривала терапія іпратропіумом змінює вихідну функцію легень, є невідомими, довготермінові ефекти препарату можуть відрізнятися від гострої бронходилатації. Невідомо, чи збільшення дози препарату посилить позитивні довготермінові ефекти. Позитивний вплив іпратропіуму виявили в усіх семи дослідженнях, хоча в різних дослідженнях застосовували різні форми препарату: дозовані інгалятори і небулізований розчин. Тому цілком імовірно, що позитивний вплив на функцію легень є справжнім терапевтичним впливом препарату.

Вплив на симптоми є досить несуттєвим, що могло відображати відносно невеликі зміни параметрів легеневої функції. Попри це у пацієнтів, які кинули курити, відзначили поліпшення індексу симптомів. Хоча цей позитивний ефект найімовірніше пов'язаний з поліпшенням прохідності дихальних шляхів, не можна виключити й інші механізми.

Ступінь поліпшення легеневої функції, який виявили в цьому дослідженні, був досить невеликим. Проте у пацієнтів з ХОЗЛ, у яких часто є виражені порушення



**Рис. 3.** Зміни вихідної функції легень і гостра реакція на бронходилататор для групи  $\beta$ -агоніста і групи іпратропіуму; пацієнти стратифіковані згідно з вихідною легеневою функцією. Верхній рисунок зліва: вихідний ОФВ<sub>1</sub>. Верхній рисунок справа: вихідна ФЖЄЛ. Нижній рисунок зліва: гостра реакція на бронходилататор, яку оцінювали за середнім ОФВ<sub>1</sub> через 4 год. після застосування бронходилататора. Нижній рисунок справа: гостра реакція на бронходилататор, яку оцінювали за середньою ФЖЄЛ через 4 год. після застосування бронходилататора. Пацієнти з вихідним ОФВ<sub>1</sub> менше 1,0 л показані чорними стовпчиками, а пацієнти з вихідним ОФВ<sub>1</sub> 1,0 л і більше показані заштрихованими стовпчиками.

функції легень, навіть незначне поліпшення легеневої функції може призвести до поліпшення їх функціонального стану. Тому цілком імовірно, що деякі хворі можуть мати суттєву користь від довготермінового лікування іпратропіумом.

Групу порівняння в цьому дослідженні становили пацієнти, які отримували  $\beta$ -агоністи. При астмі регулярне застосування  $\beta$ -агоністів, на відміну від епізодичного, супроводжувалось зростанням захворюваності, а збільшення дози і частоти застосування  $\beta$ -агоністів може збільшити смертність. Тому є думки, що регулярне застосування  $\beta$ -агоніста при астмі погіршує прогноз<sup>1</sup>. Тому можливо, що деякі явні переваги іпратропіуму, які виявили в цьому дослідженні, можуть бути результатом порівняння власне з  $\beta$ -агоністом.

<sup>1</sup> У травні 2000 року в журналі Lancet (Vol. 355, p. 1675–1679) опубліковано результати рандомізованого дослідження TRUST (The Regular Use of Salbutamol Trial), яке охопило 983 хворих на астму. Протягом 12 місяців пацієнти щоденно отримували 4 рази по 400 мкг салбутамолу. 90% цих пацієнтів паралельно застосовували інгаляційні кортикостероїди. У досліджуваній популяції не отримано доказів збільшення числа загострень астми при регулярному застосуванні  $\beta_2$ -агоністів короткої дії. Ці дані повертають впевненість і відновлюють довір'я щодо ефективного тривалого застосування  $\beta_2$ -агоністів короткої дії в нормальних терапевтичних дозах. (Прим. ред.).

Van Schauck зі співавт. у 1990 році повідомив, що регулярне застосування  $\beta$ -агоніста з іпратропіумом супроводжувалось прискореним погіршенням легеневої функції як при хронічному бронхіті, так і астмі. Бета-агоністи також призводили до зростання гіперреактивності дихальних шляхів<sup>2</sup>. Нинішнє дослідження, однак, засвідчило абсолютний позитивний ефект тривалого призначення іпратропіуму.

Нині практичні рекомендації щодо лікування хворих з ХОЗЛ пропонують застосування антихолінергічних засобів, які відіграють провідну роль у лікуванні цієї патології. Результати поданого аналізу підтверджують ці рекомендації.

## БРОНХОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ ПРИ ХОЗЛ

### Коментар

М. Е. Deffebach

Дослідження, присвячені проблемі ХОЗЛ, дуже часто з'являються на сторінках журналу CHEST. ХОЗЛ є поширеним, прогресуючим і інвалідизуючим захворюванням. Це також гетерогенне захворювання, при якому застосовують багато різних методів лікування. І жоден метод лікування не пропонує ідеального вирішення проблеми. Мабуть, припинення куріння є найважливішим втручанням у перебіг хвороби. У попередніх дослідженнях, незважаючи на наявність гострого ефекту бронходилататорів, не виявили жодного впливу на прогресування захворювання. У цьому дослідженні подано результати, які є обнадійливі щодо регулярного застосування бронходилататора іпратропіуму при важких ХОЗЛ. Також засвідчено, що регулярне застосування  $\beta$ -агоністів не є доцільним у деяких пацієнтів з ХОЗЛ.

Опубліковане дослідження є найбільшим дослідженням впливу лікування у пацієнтів з ХОЗЛ. На відміну від попередніх досліджень, виявили суттєве поліпшення легеневої функції при застосуванні іпратропіуму, але цього не було при лікуванні  $\beta$ -агоністом. Особливістю цього дослідження було й те, що в ньому досліджували хворих з важкими ХОЗЛ (середній ОФВ<sub>1</sub> = 1,0 л).

Роль  $\beta$ -агоністів у цій та інших підгрупах хворих з ХОЗЛ вимагає подальшого вивчення. У наведеному дослідженні в деяких пацієнтів, лікованих  $\beta$ -агоністом, виявили зниження ОФВ<sub>1</sub> і реакції на призначення короткодійного бронходилататора. Такі негативні ефекти були найвираженішими в пацієнтів, які кинули курити, і в тих, які мали більший вихідний показник ОФВ<sub>1</sub>. Тому ця підгрупа пацієнтів вимагає подальшого дослідження. Хоча висновки від регулярного застосування  $\beta$ -агоністів при астмі не можна безпосередньо переносити на пацієнтів з ХОЗЛ, наведене дослідження дає підставу зробити висновок, що  $\beta$ -агоністи треба обережно застосовувати в деяких пацієнтів з ХОЗЛ, а позитивні і негативні моменти довготермінового застосування цих препаратів треба специфічно вивчати в різних підгрупах пацієнтів з ХОЗЛ.

<sup>2</sup> У 1999 році опубліковані результати низки досліджень щодо комбінованої терапії ХОЗЛ салбутамолу сульфатом з іпратропіумом бромідом (Arch Intern Med 159:156-160; 1999; Chest 115:966-971; 1999; Chest 115: 635-641; 1999). Відзначено додаткові переваги комбінованої терапії, які полягають у зменшенні обструкції дихальних шляхів і числа випадків загострення захворювання. Включення іпратропіуму в фармакологічні режими лікування зменшує загальну вартість терапії ХОЗЛ. (Прим. ред.).

Суперечливість застосування  $\beta$ -агоністів при астмі є відомою, а це велике дослідження викликає застереження з приводу застосування цих препаратів при ХОЗЛ. Як і при астмі, бронходилататорна дія при гострому застосуванні препарату далеко не завжди є добрим маркером ефективності засобу при довготривалому застосуванні. Суперечливість призначення  $\beta$ -агоністів при ХОЗЛ вимагає подальшого вивчення. Роль довготривалої терапії при ХОЗЛ потребує подальших проспективних досліджень у важливих підгрупах пацієнтів, а саме на ранніх стадіях захворювання, коли функція легень швидко погіршується, а також у пацієнтів на пізніших стадіях захворювання, коли швидкість погіршення легеневої функції сповільнилась. На нинішній час у пацієнтів з важким ХОЗЛ і пратропіум є оптимальним бронходилататором для регулярного застосування, який має суттєві позитивні ефекти, невелику кількість побічних ефектів при тривалому застосуванні і, ймовірно, позитивний вплив, який не обмежується лише гострою бронходилатацією.

Підготувала *Ольга Толох*