

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.2.4  
УДК 616.211-002.193-08:615.234

Иванов А.Ф., Черняк Б.А.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)*

Целью исследования являлось изучение эффективности тиотропия бромидом у пациентов с тяжёлой персистирующей бронхиальной астмой (БА) в условиях реальной клинической практики. Исследуемая группа включала 20 амбулаторных больных, у которых на фоне максимальных объёмов базисной терапии сохранялось неконтролируемое течение заболевания. Дополнительно к предшествующей терапии пациентам назначался тиотропия бромид в дозировке 5 мг в сутки. Продолжительность исследования составила пять месяцев, в ходе которых ежемесячно оценивались клинические симптомы, наличие обострений БА, показатели спирометрии, уровень контроля заболевания по опроснику Asthma Control Questionnaire™ (ACQ-5) и качество жизни больных. Установлено, что включение тиотропия бромидом в схему лечения вызывает статистически значимое улучшение контроля астмы, снижение индекса ACQ-5 на 48 %. Также отмечена существенная динамика постбронходилатационного объёма форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и показателей качества жизни. Ни у одного из пациентов за период наблюдения не отмечались обострения заболевания. Однако для достижения терапевтического эффекта требовалась систематическая терапия тиотропия бромидом в течение не менее трёх месяцев. Полученные результаты подтвердили положительное влияние тиотропия бромидом на контроль бронхиальной астмы и качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, тиотропия бромид

### EFFICIENCY OF TIOTROPIUM BROMIDE IN PATIENTS WITH SEVERE PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA IN CLINICAL PRACTICE

Ivanov A.F., Chernyakh B.A.

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –  
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education  
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)*

The aim of the study was to investigate the effectiveness of tiotropium bromide in patients with severe persistent asthma under conditions of real clinical practice. The study group included 20 outpatients who, despite the maximum volumes of basic therapy, maintained an uncontrolled course of the disease. In addition to previous therapy, patients were given tiotropium bromide 5 mg per day. The study lasted five months. During this period, clinical symptoms, the presence of exacerbations of asthma, spirometry parameters, the level of disease control according to the questionnaire Asthma Control Questionnaire™ (ACQ-5) and the quality of life of patients were monthly evaluated. It has been found that the inclusion of tiotropium bromide in the treatment regimen causes a significant improvement in asthma control, the ACQ-5 index decreased by 48 %. There was also a significant dynamics of postbronchodilation FEV1 and quality of life indicators. None of the patients had a worsening of the disease during the observation period. However, in order to achieve a therapeutic effect, systematic tiotropium bromide therapy was required for at least three months. The results obtained confirmed the positive effect of tiotropium bromide on the control of asthma and the quality of life.

**Key words:** bronchial asthma, tiotropium bromide

#### ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательной системы, которое характеризуется патологической реактивностью бронхов на провокационные агенты, не вызывающие бронхоспазма у здоровых лиц.

Основной целью терапии БА является минимизация заболевания и предотвращение обострений при минимальных нежелательных эффектах терапии. В

качестве первой ступени лечения персистирующей БА используются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в сочетании с короткодействующими бронхолитиками. При отсутствии эффекта к лечению добавляются длительно действующие В2-агонисты (ДДБА), антилейкотриеновые препараты, теофиллины и моноклональные антитела к иммуноглобулину Е. Однако даже при использовании максимальных объёмов данной терапии, у части пациентов со-

храняется недостаточный контроль заболевания. Перспективным направлением для лечения тяжёлой персистирующей БА является применение антихолинергических препаратов.

Тиотропия бромид является первым в мире антихолинергическим препаратом длительного действия, первоначально разработанным для терапии стабильного течения хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Эффективность и безопасность препарата у данной группы больных подтверждена целым рядом клинических исследований, включая исследование UPLIFT, продолжавшееся четыре года [12, 14]. Помимо длительной бронходилатации, установлены и другие терапевтические эффекты тиотропия бромида – уменьшение метаплазии эпителия и замедление процесса ремоделирования бронхов [3, 6, 10]. В российском исследовании продемонстрирован значительный бронхопротективный эффект препарата у пациентов с ХОБЛ [2].

За последнее десятилетие накоплено большое количество данных, подтверждающих безопасность и эффективность данного препарата при БА. Так, в крупном рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании проводилось сравнение эффекта комбинации ИГКС и тиотропия бромида с двумя стандартными режимами терапии: сочетание ИГКС и ДДБА и монотерапия ИГКС в двойной дозе. Комбинация ИГКС и антихолинергического препарата оказалась статистически значимо эффективнее монотерапии ИГКС, что отражалось как функциональными, так и клиническими параметрами, включая улучшение контроля БА и уменьшение числа обострений [11].

В ряде других исследований оценивалась эффективность использования тиотропия бромида у лиц, страдающих тяжёлой персистирующей БА, не контролируемой на фоне применения максимальных доз ИГКС в сочетании с ДДБА. Доказано, что усиление терапии за счёт присоединения антихолинергического препарата длительного действия статистически значимо улучшает параметры качества жизни и контроль заболевания, а также снижает количество обострений [7, 8].

Необходимо отметить, что использование ДДБА у ряда больных сопряжено с большим количеством нежелательных эффектов, не характерных для антихолинергических препаратов длительного действия.

Полученные результаты позволили включить этот препарат в схему лечения БА, предложенную в международных и российских клинических рекомендациях.

**Целью** нашего исследования являлось изучение воздействия терапии тиотропия бромидом на показатели контроля заболевания и качество жизни у больных с тяжёлой неконтролируемой БА в условиях реальной амбулаторной практики.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 20 больных тяжёлой БА. Возраст обследуемых составил от 22 до 65 лет, средний возраст –  $44,1 \pm 3,5$  года. Все пациенты имели неконтролируемое течение заболевания, несмотря на базисную терапию максимальными дозами ИГКС в сочетании с ДДБА. В исследование включались некуря-

щие лица либо экс-курильщики с индексом пачка-лет менее 10. В течение предшествующих 12 месяцев у всех больных отмечалось как минимум одно обострение БА. Необходимым условием для включения в исследуемую группу являлось отсутствие изменений в базисной терапии на протяжении 3 месяцев до начала исследования. Дополнительно к предшествующей базисной терапии пациентам назначался тиотропия бромид в суточной дозе 5 мкг однократно утром с использованием средства доставки «Респимат». Наблюдение включало 6 амбулаторных посещений клиники, включая исходный. Визиты проводились с интервалом в 1 месяц. На каждом визите проводилось обследование, включавшее в себя оценку функции внешнего дыхания (ФВД), уровня контроля заболевания и параметров, характеризующих качество жизни.

Оценка ФВД проводилась с помощью прибора «Schiller Spirovit 1» (Швейцария). Форсированные экспираторные маневры и требования к их воспроизводимости осуществлялись согласно стандартам Американского торакального общества [9]. В соответствии с ними продолжительность экспираторного потока, фиксируемого по кривой «объём – время», составляла не менее 6 с, а разница между показателями объёма форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) – не более 200 мл. Для оценки полученных результатов использовался максимальный результат ОФВ1 из трёх технически верных и воспроизводимых попыток. Показатели регистрировались в абсолютных (л) и относительных (процентное отношение к должным значениям (ДЗ)) величинах. Исследование проводилось исходно и после ингаляции короткодействующего бронхолитика – 400 мкг сальбутамола в дозированном аэрозольном ингаляторе через спейсер.

Уровень контроля БА в исследуемой группе оценивался при помощи вопросника Asthma Control Questionnaire™ (ACQ-5), позволяющего интегративно оценить выраженность и длительность симптомов, включая одышку, а также ограничения в повседневной деятельности [5]. Каждому вопросу соответствует шкала из 6 ответов, общий балл вычисляется как среднее арифметическое для всех вопросов. Полученные результаты интерпретировались следующим образом: критерию хорошего контроля БА соответствовал результат 0,75 баллов и менее, критерию частичного контроля – от 0,75 до 1,5 баллов, критерию недостаточного контроля – более 1,5 баллов

Анализ качества жизни проводился при помощи специализированного вопросника Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) с оценкой доменов «Симптомы», «Активность», «Влияние» и суммарного показателя качества жизни. Домен «Симптомы» характеризует частоту и тяжесть клинических проявлений заболевания, домен «Активность» – степень ограничения физической активности пациента, при помощи домена «Влияние» оценивается уровень психологического и социального дискомфорта [4].

Оба вопросника переведены на русский язык, валидизированы для использования в Российской Федерации, рекомендованы к применению Российским респираторным обществом. Вопросники пациенты заполняли самостоятельно, в письменной форме.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики, для сравнительного анализа использовались критерии Уилкоксона и Манна – Уитни.

Исследование проведено в соответствии со стандартами Хельсинской декларации 1975 г. и её пересмотра от 2013 г. [1]. Все пациенты до участия в исследовании добровольно подписали форму информированного согласия.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Количественная оценка уровня контроля БА в исходном состоянии, несмотря на проводимую терапию максимальными дозами ИГКС в сочетании с ДДБА, показала низкий контроль заболевания, о чём свидетельствует высокий индекс по вопроснику АСQ –  $3,4 \pm 0,3$  балла. Увеличение объёма базисной терапии в исследуемой группе больных с помощью тиотропия бромидом обусловило статистически значимое снижение индекса АСQ на 48 %, что указывает на повышение уровня контроля БА (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Показатели АСQ на фоне терапии тиотропия бромидом**

**Table 1**

**АСQ indices in tiotropium bromide therapy**

№ визита	АСQ (M ± s)	p*
Визит 1 (исх.)	$3,4 \pm 0,3$	
Визит 2 (+1 мес.)	$3,3 \pm 0,3$	1,3
Визит 3 (+2 мес.)	$3,3 \pm 0,3$	1,2
Визит 4 (+3 мес.)	$3,1 \pm 0,3$	< 0,05
Визит 5 (+4 мес.)	$2,9 \pm 0,2$	< 0,05
Визит 6 (+5 мес.)	$2,3 \pm 0,3$	< 0,05

**Примечание.** \* – значения p, по сравнению исходными показателями.

Следует отметить, что для получения клинически значимых результатов потребовался длительный период фармакотерапии. На протяжении двух месяцев лечения тиотропия бромидом статистически значимых изменений в уровне контроля БА исследуемой группы выявлено не было. Положительный эффект, который нарастал до окончания исследования, был зарегистрирован только через три месяца терапии.

При индивидуальной оценке уровня контроля БА по вопроснику АСQ в динамике лечения клинически значимым является снижение индекса минимум на 0,5 балла. Среди наблюдаемых нами больных уменьшение индекса АСQ на 0,5 балла и более было отмечено за период 5-месячной терапии в 13 (65 %) случаях. Из них полностью контролируемое течение БА было достигнуто у 1 больного – 0,6 балла, и у 12 пациентов был получен частичный контроль заболевания – от 0,75 до 1,4 балла.

Необходимо отметить, что на протяжении периода исследования ни у одного из пациентов не было отмечено обострения БА, потребовавшего экстренного обращения за медицинской помощью, госпитализации или изменения режима базисной терапии. В част-

ности, ни в одном случае не возникла необходимость в использовании системных кортикостероидов. Из этого можно сделать вывод о значительном вкладе тиотропия бромидом в профилактику обострений заболевания, что особенно важно для пациентов с тяжёлой персистирующей БА.

Полученные нами результаты при тяжёлой БА в достаточной степени соответствуют результатам клинического исследования, в котором оценивалась динамика контроля среднетяжёлой БА на фоне терапии тиотропия бромидом [13]. Однако при среднетяжёлой БА статистически значимые изменения показателей АСQ отмечались при меньшей продолжительности лечения: уже после 4 недель терапии. Таким образом, использование тиотропия бромидом в комплексе базисной терапии у больных с тяжёлой неконтролируемой БА статистически значимо улучшает уровень контроля заболевания, что подтверждается снижением среднего балла АСQ с  $3,4 \pm 0,3$  до  $2,3 \pm 0,3$  балла. Вместе с тем, для достижения положительного эффекта необходима длительная (не менее 3 месяцев) терапия.

При оценке постбронходилатационного ОФВ1 в процессе терапии (табл. 2) установлено, что средние значения ОФВ1 на момент окончания исследования продемонстрировали статистически значимый прирост, по сравнению с 1-м визитом с 63,6 % до 75,8 % ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**  
**Показатели спирографии у пациентов на фоне терапии тиотропия бромидом (M ± s)**

**Table 2**

**Spirography in patients with tiotropium bromide therapy (M ± s)**

№ визита	Постбронходилатационный ОФВ1 (% ДЗ**)	p*
Визит 1 (исх.)	$63,6 \pm 4,3$	
Визит 2 (+1 мес.)	$62,9 \pm 4,2$	0,1
Визит 3 (+2 мес.)	$69,6 \pm 2,9$	0,1
Визит 4 (+3 мес.)	$72,1 \pm 3,9$	0,05
Визит 5 (+4 мес.)	$77,5 \pm 1,3$	<0,05
Визит 6 (+5 мес.)	$75,8 \pm 1,2$	<0,05

**Примечания.** \* – значения p, по сравнению исходными показателями; ДЗ – должные значения.

Данные результаты подтверждают синергичный бронходилатационный эффект тиотропия бромидом на фоне проводимой терапии. Важно отметить, что для достижения такого эффекта потребовалась длительная регулярная терапия антихолинергиком, что коррелирует с динамикой показателей контроля БА. Вероятно, это связано с высокой интенсивностью воспалительного процесса в бронхах у данной категории больных, не позволяющей достигнуть контроля заболевания даже при максимальных дозах ИГКС.

Показатели качества жизни в клинической практике являются не менее важными, чем параметры контроля заболевания и функции внешнего дыхания. Несмотря на субъективность данного критерия, он наиболее полно отражает влияние болезни на жизнедеятельность человека.

Исходно при оценке качества жизни пациентов исследуемой группы по вопроснику SGRQ получены следующие данные. Общий показатель качества жизни до начала терапии тиотропия бромидом составил  $56,0 \pm 3,4$  балла; значение домена «Симптомы», описывающего клинические проявления БА, составило  $69,7 \pm 6,0$  балла, домена «Активность», характеризующего ограничения физической активности пациента, –  $56,9 \pm 4,6$  балла, домена «Влияние», отражающего психосоциальный дискомфорт, –  $51,2 \pm 4,2$  балла. Уже на фоне первого месяца лечения отмечена существенная динамика домена «влияние», снизившегося до  $45,3 \pm 4,6$  балла ( $p = 0,05$ ). К моменту заключительного визита данный показатель снизился более чем в 2 раза и составил  $19,7 \pm 2,7$  балла ( $p < 0,05$ ). Динамика показателей домена «Активность» была более медленной и достигла статистически значимого улучшения только к 4-му визиту, однако снижение среднего балла также было весьма существенным – до  $26,8 \pm 4,2$  балла ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем этот показатель уже не изменялся. Наименьшая степень изменений отмечена в домене «Симптомы»: значимая динамика была достигнута только на заключительном визите, средний балл составил  $50,7 \pm 4,3$  балла ( $p = 0,01$ ), что соответствует динамике показателей контроля БА по результатам ACQ. Общий балл по опроснику SGRQ на фоне терапии тиотропия бромидом уменьшился с  $56,0 \pm 3,4$  до  $26,9 \pm 3,14$  балла ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты позволяют сделать вывод о значительном положительном влиянии длительной терапии пролонгированными холинолитиками на качество жизни больных БА.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов с тяжёлой БА наиболее сложными для лечения являются больные с терапевтически резистентной БА, то есть те больные, у которых, несмотря на лечение высокими дозами ИГКС в сочетании с ДДБА, не удаётся достигнуть контролируемого течения заболевания. У них сохраняются астматические симптомы, высокая потребность в неотложной терапии, сниженные показатели ФВД, частые обострения, высокий риск стероидозависимости и других осложнений. Одним из современных подходов, направленных на предотвращение терапевтической резистентности и повышение эффективности лечения у больных с тяжёлой неконтролируемой БА, является использование в комплексе базисной терапии антихолинэргического препарата длительного действия тиотропия бромида.

Применение тиотропия бромида у больных тяжёлой неконтролируемой БА на фоне комбинированной терапии ИГКС и ДДБА в условиях реальной клинической практики показало его клиническую эффективность, характеризующуюся повышением уровня контроля, увеличением показателей функции внешнего дыхания, улучшением качества жизни. Таким образом, полученные результаты ещё раз подтверждают целесообразность включения тиотропия бромида в комплекс базисной терапии пациентов с тяжёлой персистирующей БА с неконтролируемым течением. Это позволит не только улучшить текущий

контроль над заболеванием, но и предотвратить обострения и осложнения, что в конечном счёте может улучшить прогноз тяжёлой БА.

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта // Клиническая информатика и телемедицина. – 2014. – Т. 10, № 11. – С. 119–122.
2. Helsinki Declaration of the World Medical Association. Ethical principles of medical research involving human subjects [Khel'sinskaya deklaratsiya Vsemirnoy meditsinskoy assotsiatsii. Eticheskie printsipy provedeniya meditsinskikh issledovaniy s uchastiem cheloveka v kachestve subjekta]. (2014). *Klinicheskaya informatika i telemeditsina*, 10 (11), 119-122
3. Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Влияние терапии тиотропием на бронхиальную гиперреактивность и клинико-функциональные показатели у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 46–51.
4. Chernyak BA, Trofimenko IN. (2012). Effect of tiotropium therapy on bronchial hyperresponsiveness and clinical and functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Vliyaniye terapii tiotropiyem na bronkhial'nyuyu giperreaktivnost' i kliniko-funktsional'nye pokazateli u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh]. *Pul'monologiya*, (2), 46-51
5. Gosens R, Bos IS, Zaagsma J, Meurs H. (2005). Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 1096-1102.
6. Jones PW, Quirk FH, Baveystock SM. (1991). The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*, 85 (Suppl B), 25-31.
7. Juniper EF, Svensson K. (2005). Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*, 99 (5), 533-538
8. Kang JY, Rhee CK, Kim JS. (2012). Effect of tiotropium bromide on airway remodeling in a chronic asthma model. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 109, 29-35.
9. Kerstjens HAM, Disse B, Shroder-Babo W. (2011). Tiotropium improves lung function in patients with uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 128 (2), 308-314.
10. Kerstjens HAM, Engle M, Dahl R. (2012). Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*, 367, 1257-1259.
11. Miller MR, Crapo R, Hamkinson J, Brusasko V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P. (2005). General consideration of lung function testing. *Eur Resp Journal*, 26 (1), 153-161.
12. Pera T, Ziudhof A, Valadas J, Smit M, Shoemaker RG, Gosens R, Maarsingh H, Zaagsma J, Meurs H. (2011). Tiotropium inhibits pulmonary inflammation and remodeling in a guinea pig model. *Eur Respir J*, 38 (4), 789-796.

11. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N. (2010). Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*, 363 (18), 1715-1726.
12. Tashkin DP, Celli B, Senn S. (2008). A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 359 (15), 1543-1544.
13. Ullah MU, Khan MB, Liaqat J, Iftikhar R, Kamran SM, Khalil A. (2013). Role of tiotropium as step up therapy for asthma. *Journal of Rawalpindi Medical College*, 17 (2), 169-171.
14. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T. (2011). Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*, 364, 1093-1103.

**Сведения об авторах**  
**Information about the authors**

**Иванов Александр Фёдорович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: afivanov@rambler.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3702-9635>

**Ivanov Aleksandr Fedorovich** – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileynyi, 100; e-mail: afivanov@rambler.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3702-9635>

**Черняк Борис Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail: ba.chernyak@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0003-1523-0864>

**Chernyak Boris Anatolievich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: ba.chernyak@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0003-1523-0864>