

# РОЕТ – сравнительное исследование тиотропиума бромиды и салметерола у больных хронической обструктивной болезнью легких

В.В.Архипов

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Длительно действующие М-холинолитики и  $\beta_2$ -агонисты являются препаратами 1-й линии для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и широко применяются у больных с диагнозом «ХОБЛ умеренного течения». Принято считать, что все ингаляционные бронхолитики длительного действия обладают примерно эквивалентным фармакологическим действием, включая способность улучшать показатели спирометрии, снижать выраженность симптомов и уменьшать риск обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций [1]. В связи с этим международные рекомендации по терапии ХОБЛ не отдают предпочтения какому-то определенному препарату [2].

С другой стороны, различия в активности бронхолитиков все же существуют и могут иметь достаточно выраженный характер. Например, между  $\beta_2$ -агонистами длительного действия существуют значительные различия в степени максимального бронхолитического действия [3]. Сравнительные исследования выявили достоверные различия в способности разных бронхолитиков увеличивать емкость выдоха у больных ХОБЛ [4]. Наконец, в двух краткосрочных сравнительных исследованиях тиотропиум бромид продемонстрировал тенденцию к более выраженному по сравнению с салметеролом снижению риска обострений ХОБЛ [5, 6].

Таким образом, мнение о терапевтической эквивалентности любых длительно действующих бронхолитиков у больных ХОБЛ сегодня нуждается в пересмотре. Важно обеспечить для терапии ХОБЛ выбор препаратов, которые более надежно защищают больных от обострений заболевания и способны в большей степени снизить риск госпитализаций.

В настоящем обзоре мы рассмотрим результаты исследования РОЕТ–COPD (The Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD), которые позволяют более дифференцированно решать вопрос о выборе бронхолитика для оптимальной защиты больных ХОБЛ от обострений заболевания [7].

Исследование РОЕТ планировалось как сравнительное двойное слепое исследование двух ингаляционных бронхолитиков: тиотропиума бромиды (Спирива Хендихалер) и салметерола (дозированный аэрозольный ингалятор). Главной конечной точкой оценки эффективности сравниваемых препаратов было время первого обострения ХОБЛ. Под обострением в исследовании понималось появление или усиление более чем одного из симптомов заболевания (кашель, отделение мокроты, хрипы, одышка или заложенность в груди), которое сохранялось не менее 3 дней и вынуждало врача начать терапию системными стероидами и/или антибиотиками (умеренное обострение) или требовало госпитализации (тяжелое обострение).

Дополнительно эффективность исследуемых препаратов сравнивалась по числу умеренных и тяжелых обострений и числу серьезных нежелательных явлений, зарегистрированных за период лечения и в течение 30 дней после завершения приема исследуемых препаратов.

В исследование были включены больные с умеренным и тяжелым течением ХОБЛ (объем форсированного

выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции бронходилататора  $\leq 70\%$  от должного, ОФВ<sub>1</sub>/форсированная жизненная емкость легких  $\leq 70\%$ ) в возрасте старше 40 лет. Больные, включенные в исследование РОЕТ, должны были иметь стаж курения не менее 10 пачко-лет. Кроме того, все больные должны были иметь в течение последнего года хотя бы одно обострение ХОБЛ, требовавшее назначения системных глюкокортикостероидов и/или антибиотиков.

Для проведения исследования после 2-недельного вводного периода больные были рандомизированы для приема тиотропиума бромиды по 18 мкг 1 раз в сутки (Хендихалер) или салметерола по 50 мкг 2 раза в сутки (дозированный аэрозольный ингалятор). Наблюдение за пациентами, включенными в исследование, продолжалось в течение 1 года, кроме того, безопасность терапии оценивалась на протяжении 30 дополнительных дней после прекращения больными приема исследуемых препаратов. После рандомизации больные посещали центры через 2, 4, 8 и 12 мес. Кроме того, в промежутках между визитами были запланированы ежемесячные контакты между исследователем и больным по телефону.

Включение больных в исследование происходило между январем 2008 г. и апрелем 2009 г. За это время было рандомизировано 7384 больных, которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата.

Большинство больных, включенных в исследование, завершили процедуры исследования согласно протоколу. Досрочно выбыли из исследования 15,8% больных из группы тиотропиума бромиды и 17,7% из группы салметерола. Таким образом, больные, принимавшие салметерол, достоверно чаще завершали исследование досрочно ( $p=0,02$ ). Но в целом выбывание больных из исследования оказалось небольшим, что гарантировало высокую достоверность результатов. Для сравнения, в исследовании INSPIRE [8] досрочно выбыли из исследования 35% (группа салметерола/флутиказона пропионата) и 42% (группа тиотропиума) больных, а в исследовании TORCH [9] не завершили исследование 44% больных, рандомизированных для приема плацебо. Выбывание значительной доли пациентов до завершения исследования является одной из серьезных проблем в исследованиях у больных ХОБЛ и нередко снижает достоверность результатов таких исследований [10].

В популяции исследования преобладали мужчины (74–75%), средний возраст которых составлял 63 года. На момент проведения исследования 48% больных продолжали курить. Около 8–9% больных имели очень тяжелое течение заболевания, остальные больные оказались примерно поровну распределены между GOLD II и GOLD III. Больные в группах тиотропиума и салметерола практически не отличались по основным демографическим и клиническим параметрам на момент начала исследования.

Применение тиотропиума статистически значимо увеличивало время до первого обострения ХОБЛ по сравнению с салметеролом на 42 дня (187 дней по сравнению с 145 днями в группе салметерола). Это соответствует достоверному снижению риска на 17% ( $p<0,001$ ) (рис. 1). Если же рассматривать только тяжелые обострения забо-



## Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования

| Классы нежелательных явлений                                    | Тиотропиум (n=3707) |      |                              | Салметерол (n=3669) |      |                              | Отношение частоты тиотропиум/салметерол (ДИ 95%) |
|---|---------------------|------|------------------------------|---------------------|------|------------------------------|--|
|   | абс.                | %    | Частота на 100 больных в год | абс.                | %    | Частота на 100 больных в год |  |
| Все серьезные нежелательные явления                             | 545                 | 14,7 |                              | 606                 | 16,5 |                              |  |
| Нежелательные явления, связанные с респираторной системой       | 300                 | 8,1  | 8,66                         | 366                 | 10,0 | 10,99                        | 0,79 (0,68; 0,92)                                |
| Инфекция  | 96                  | 2,6  | 2,69                         | 109                 | 3,0  | 3,15                         | 0,85 (0,65; 1,12)                                |
| Нежелательные явления, связанные с сердцем                      | 98                  | 2,6  | 2,73                         | 85                  | 2,3  | 2,44                         | 1,12 (0,84; 1,50)                                |
| Нежелательные явления, связанные с сосудами                     | 37                  | 1,0  | 1,03                         | 25                  | 0,7  | 0,71                         | 1,44 (0,87; 2,39)                                |
| Новообразования   | 51                  | 1,4  | 1,42                         | 43                  | 1,2  | 1,23                         | 1,15 (0,77; 1,73)                                |
| Нежелательные явления, связанные с желудочно-кишечным трактом   | 32                  | 0,9  | 0,89                         | 32                  | 0,9  | 0,92                         | 0,97 (0,59; 1,58)                                |
| Нежелательные явления, связанные с нервной системой             | 28                  | 0,8  | 0,78                         | 29                  | 0,8  | 0,83                         | 0,94 (0,56; 1,58)                                |
| Случаи смерти и внезапной смерти пациентов                      | 16                  | 0,4  | 0,44                         | 27                  | 0,7  | 0,77                         | 0,57 (0,31; 1,07)                                |
| Травмы, отравления, осложнения медицинских процедур             | 22                  | 0,6  | 0,61                         | 19                  | 0,5  | 0,54                         | 1,13 (0,61; 2,08)                                |
| Нежелательные явления, связанные с опорно-двигательной системой | 10                  | 0,3  | 0,28                         | 22                  | 0,6  | 0,63                         | 0,44 (0,21; 0,93)                                |

Рис. 1. Тиотропиум бромид значительно продлевает время до первого обострения ХОБЛ по сравнению с салметеролом.

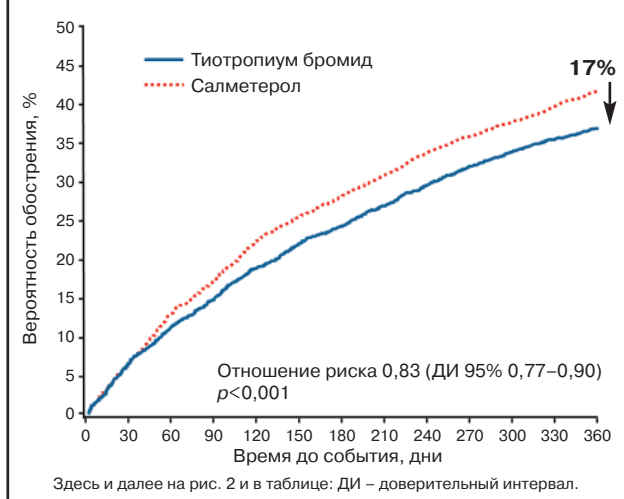
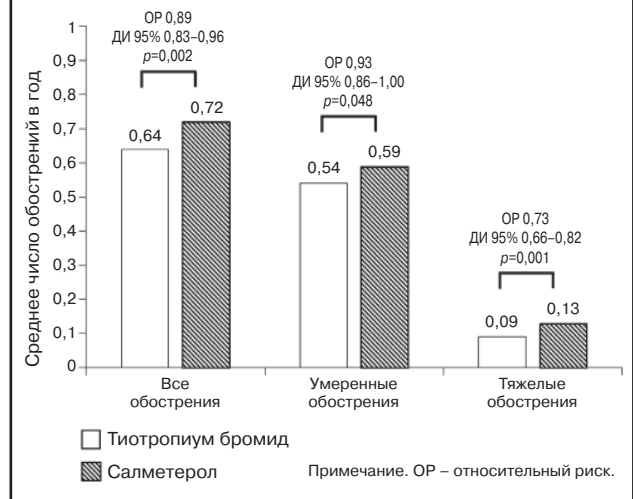


Рис. 2. Тиотропиум бромид снижает число тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с салметеролом.



лечения, окажется, что применение тиотропиума по сравнению с салметеролом снижает риск на 28% ( $p<0,001$ ).

Тиотропиум по сравнению с салметеролом также продемонстрировал способность снижать общее число обострений (на 11%;  $p=0,002$ ) и в особенности число тяжелых обострений (на 27%;  $p<0,001$ ) (рис. 2).

Анализ подгрупп показал, что преимущества тиотропиума по сравнению с салметеролом проявляются у больных независимо от пола, возраста, приема ингаляционных кортикостероидов и курения. У больных с IV стадией ХОБЛ тиотропиум демонстрирует дополнительную эффективность по сравнению со II и III стадиями. Так, если у больных II и III стадий тиотропиум по сравнению с салметеролом снижает риск обострения на 12–14%, то у больных с IV стадией заболевания тиотропиум уменьшает число обострений на 36% по сравнению с салметеролом.

Исследование у более чем 7 тыс. больных предоставило хорошую возможность оценить безопасность тиотропиума и салметерола (см. таблицу). В целом, при лечении тиотропиумом серьезные нежелательные явления (т.е. нежелательные события, требующие медицинской помощи в условиях стационара, приводящие к летальному исходу и/или потенциально опасные для жизни больного) возникали у 14,7% больных, а в группе салметерола – у 16,5%. Исследуемые группы достоверно отличались по частоте нежелательных явлений, связанных с респираторной системой (в группе тиотропиума таких событий было зарегистрировано на 21% меньше, чем в группе салметерола).

Но в остальном существенных отличий в профиле безопасности тиотропиума и салметерола выявлено не было.

Исследование РОЕТ стало первым крупным исследованием, в котором разные бронхолитики непосредственно сравниваются между собой у больных ХОБЛ. Это исследование позволило выявить и убедительно доказать преимущества тиотропиума над салметеролом в качестве средства для поддерживающей терапии и профилактики обострений ХОБЛ у широкого круга больных, включая очень тяжелых больных, пожилых и лиц, продолжающих курить. Существенные отличия в эффективности тиотропиума и салметерола, выявленные в исследовании РОЕТ, требуют более дифференцированного подхода в выборе фармакотерапии у больных ХОБЛ.

#### Литература

1. Tashkin DP. *Chest* 2004; 125: 249–59.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2009 update.* (<http://www.goldcopd.com>).
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2009 update.* (<http://www.goldcopd.com>).
4. Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B et al. *Eur Respir J* 2003; 21: 86–94.
5. Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 397–404.
6. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M et al. *Thorax* 2003; 58: 399–404.
7. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093–103.
8. Wedzicha JA et al. *AJRCCM* 2008; 177: 19–26.
9. Calverley PMA et al. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
10. Suissa S et al. *Eur Respir J* 2008; 31: 927–33.