Ю. М. Мостовой, К. Д. Дмитрієв, Н. С. Слепченко ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ТІОТРОПІУ/ОЛОДАТЕРОЛУ НА ФУНКЦІЮ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ В РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ТИОТРОПИЙ/ОЛОДАТЕРОЛ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ю. М. Мостовой, К. Д. Дмитриев, Н. С. Слепченко

Резюме

Цель исследования — оценить влияние комбинированного лечения тiotропием/олодатеолом на динамику показателей функции внешнего дыхания в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование было включено 100 пациентов с диагнозом ХОЗЛ — 66 мужчин и 34 женщины, средний возраст — $(64,09 \pm 1,94)$ лет. Из них курильщиками были 68 %, средний стаж курения составлял $(24,44 \pm 4,84)$ пачко-лет. Средняя длительность ХОЗЛ — $(9,35 \pm 2,42)$ лет. Всем пациентам проводилась спирометрия на момент включения в исследование, через 4–6 недель после включения в исследование и через 1 год. Обсчитывались показатели ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ, FEF25, FEF50, FEF75, PEF, MMEF75/85, FEF75/85.

Результаты. Наблюдалось статистически значимое улучшение показателей ОФВ1 и ФЖЕЛ между визитом 1 и визитом 3 ($p < 0,05$). На визите 3 наблюдалось статистически значимая разница между показателями ОФВ1 и ФЖЕЛ по сравнению с показателями визита 1 после использования сальбутамола, что демонстрирует лучший бронходилатирующий эффект комбинации тiotропия/олодатеолола. Абсолютный прирост ОФВ1 между визитом 1 и визитом 3 составил $(221,31 \pm 34,9)$ мл, прирост ФЖЕЛ — $(411,01 \pm 66,08)$ мл. Наблюдалось статистически значимое улучшение показателей FEF75, MMEF75/25, FEF75/85 между визитом 1 и визитом 3 ($p < 0,05$). На визите 2 и визите 3 наблюдалось статистически значимая разница между величиной FEF75 и значением FEF75 на визите 1 после использования сальбутамола, что указывает на лучшее бронходилатирующее действие комбинации тiotропия/олодатеолола в доставочном устройстве Респимат на уровне мелких бронхов в сравнении с сальбутамолом ($p < 0,05$).

Выводы. Комбинация тiotропия/олодатеолола показала хорошее влияние на показатели внешнего дыхания у больных на ХОЗЛ в реальной клинической практике. Эта комбинация демонстрирует существенный бронходилатирующий эффект, что лучшим образом проявляется на уровне мелких бронхов.

Ключевые слова: ХОЗЛ, тiotропий/олодатеолол, спирометрия.

Укр. пульмонолог. журнал. 2021;29(3):28–30:

Мостовой Юрій Михайлович
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України
Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Д. мед. н., професор
96, Хмельницьке шосе, м. Вінниця, 21029
Tel. +38-067-252-23-28, yura.mostovoy@gmail.com

EFFECT OF COMBINATION OF TIOTROPIMUM/OLODATEROL ON PULMONARY FUNCTION IN PATIENTS WITH COPD IN THE REAL CLINICAL PRACTICE

Y. M. Mostovoy, K. D. Dmytriiev, N. S. Slepchenko

Abstract

Aim — to evaluate the effect of combination therapy with tiotropium/olodaterol on pulmonary function in real clinical practice.

Materials and methods. 100 patients with the diagnosis of COPD were included into the study (mean age was $64,09 \pm 1,94$ years, 66 men and 34 women). Smokers — 68 %, mean smoking duration $(24,44 \pm 4,84)$ pack-years. Average COPD duration was $9,35 \pm 2,42$ years. All patients underwent spirometry at screening, 4-6 weeks and at 1 year after inclusion. FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25, FEF50, FEF75, PEF, MMEF75/85, FEF75/85 were calculated.

Results. There was statistically significant improvement in FEV1 and FVC values between visits 1 and 3 ($p < 0,05$). At visit 3 there was a statistically significant difference in FEV1 and FVC values when compared with same values at visit 1 after the inhalation of salbutamol, demonstrating better bronchodilation effect of tiotropium/olodaterol. Absolute increase of FEV1 between visits 1 and 3 was $221,31 \pm 34,9$ ml; FVC — $411,01 \pm 66,08$ ml. There was statistically significant increase of FEF75, MMEF75/25, FEF75/85 between visits 1 and 3 ($p < 0,05$). There was statistically significant increase of FEF75 at visits 2 and 3 in comparison with postBD FEF75 at visit, confirming better bronchodilation effect of tiotropium/olodaterol combination of at the level of small bronchi when compared with salbutamol ($p < 0,05$).

Conclusions. Tiotropium/olodaterol combination showed good effect on pulmonary function in patients with COPD in real clinical settings. This combination demonstrated better bronchodilation than salbutamol, especially at the level of small bronchi.

Key words: COPD, tiotropium/olodaterol, spirometry.

Ukr. Pulmonol. J. 2020;29(3):28–30.

Yurii M. Mostovoy
National Pyrogov memorial medical university MOH of Ukraine
Chief of internal diseases propaedeutics chair
MD, PhD, Dr. Med. Sc., Professor
96, Khmelnytske highway, Vinnytsya, 21029, Ukraine.
Tel. +38-067-252-23-28, yura.mostovoy@gmail.com

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — це хвороба, яка характеризується прогресуючим перебігом, зазвичай проявляється вираженою симптоматикою, такою як кашель, задишка. Наявність ХОЗЛ значно збільшує ризик різноманітних супутніх захворювань, серед яких серцево-судинні є найбільш поширеними, що виникають у цій групі пацієнтів майже у 5 разів частіше в порівнянні з популяцією [4].

У світі на ХОЗЛ страждає біля 251 мільйону людей, за даними дослідження Global Burden of Disease study. 3 року в рік ХОЗЛ займає все більшу частку у структурі смертності у світі. Так від ХОЗЛ померло 3,17 мільйонів пацієнтів у 2015 році у світі, що склало біля 5 % у загальній структурі смертності [8].

Не дивлячись на те, що у визначенні ХОЗЛ згадуються лише враження легень, це захворювання має системні прояви. Значна кількість внутрішніх та зовнішніх факторів, що здатні впливати на ризик виникнення та перебіг ХОЗЛ, зумовлює значну різноманітність популяції хворих [1]. Основним у розвитку ХОЗЛ є вплив факторів зовнішнього середовища, зокрема цигаркового диму, який

викликає значно важчий перебіг ХОЗЛ зі збільшенням стажу паління [6, 10]. У дослідженнях були показані взаємозв'язки поліморфізму різних генів із розвитком, клінічним перебігом та ефективністю лікування ХОЗЛ [3].

Останні дослідження демонструють, що оборотність бронхіальної обструкції не є абсолютним маркером для диференціальної діагностики обструктивних захворювань легень. Так, було показано, що майже 1/5 пацієнтів із ХОЗЛ показала приріст ОФВ1 при проведенні тесту із 400 мкг салбутамолом [3]. У дослідженнях було показано відмінність відповіді на лікування у пацієнтів із різною реактивністю дихальних шляхів [5, 7].

Тому метою дослідження було оцінити вплив комбінованого лікування тіотропієм/олодатеролом на динаміку показників функції зовнішнього дихання в реальній клінічній практиці.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та Комунального некомерційного підприємства "Вінницька міська клінічна лікарня № 1". Було отримано дозвіл Локальної етичної комісії до початку дослідження. Письмова інформована згода була отримана у всіх пацієнтів до включення їх у дослідження.

У дослідження було включено 100 пацієнтів із діагнозом ХОЗЛ (66 чоловіків (66 %) та 34 жінки (34 %), середній вік — $(64,09 \pm 1,94)$ років). З них курцями були 68 %, середній стаж паління складав $(24,44 \pm 4,84)$ пачко-років. Середня тривалість ХОЗЛ — $(9,35 \pm 2,42)$ року.

Критеріями виключення були: будь-яке клінічно значиме захворювання, лабораторні порушення чи інші обставини в анамнезі чи на момент огляду, які могли б вплинути на безпеку пацієнта під час участі у дослідженні, нездатність пацієнта слідувати процедурам дослідження, зловживання алкоголем чи наркотичними речовинами в анамнезі чи на момент огляду.

На першому візиті перевірялась первинна медична документація пацієнтів. Всім пацієнтам проводились фізикальні обстеження, оцінки вітальних ознак та антропометричні вимірювання; виконувалась спірометрія відповідно до рекомендацій ERS/ATC [9] з тестом на оборотність бронхіальної обструкції.

Всім пацієнтам на візиті було рекомендовано лікування комбінованими препаратами на основі антихолінолітику тривалої дії (АХТД) та бета-2-агоністу тривалої дії (БАТД) відповідно до рекомендацій GOLD 2020. На другому візиті через (5 ± 1) тиждень всім пацієнтам проводилось фізикальне обстеження, оцінка вітальних ознак, спірометрія. На третьому візиті через 1 рік від включення всім пацієнтам проводилось фізикальне обстеження, оцінка вітальних ознак, спірометрія.

Статистична обробка даних виконувалась за допомогою пакету статистичних програм SPSS (Version 17.0 for Windows; США).

Результати

На візиті 1 показники спірометрії були наступними: ОФВ1pre — $(50,61 \pm 2,93)$ %, ФЖЄЛpre — $(75,59 \pm 2,02)$ %, ОФВ1/ФЖЄЛpre — $(51,99 \pm 1,69)$ %; ОФВ1post — $(54,08 \pm 2,1)$ %, ФЖЄЛpost — $(78,78 \pm 2,37)$ %, ОФВ1/ФЖЄЛpost — $(53,06 \pm 1,68)$ %.

Середня оборотність бронхіальної обструкції складала $(9,04 \pm 1,51)$ %. На візиті 2 показники функції зовнішнього дихання становили: ОФВ1 — $(56,32 \pm 2,1)$ %, ФЖЄЛ — $(83,93 \pm 2,84)$ %, ОФВ1/ФЖЄЛ — $(52,22 \pm 1,56)$ %. Спостерігалось статистично значиме покращення показників ОФВ1 та ФЖЄЛ між візитом 1 та візитом 2 ($p < 0,05$). Абсолютний приріст ОФВ1 між візитом 1 та візитом 2 складав $(132,82 \pm 36,95)$ мл, приріст ФЖЄЛ — $(243,63 \pm 55,94)$ мл. На візиті 3 показники функції зовнішнього дихання становили: ОФВ1 — $(58,63 \pm 1,79)$ %, ФЖЄЛ — $(87,30 \pm 2,40)$ %, ОФВ1/ФЖЄЛ — $(52,23 \pm 1,45)$ %. Спостерігалась статистично значиме покращення показників ОФВ1 та ФЖЄЛ між візитом 1 та візитом 3 ($p < 0,05$), не спостерігалось статистично значимої різниці між показниками візиту 2 та візиту 3 ($p > 0,05$) (рис. 1). На візиті 3 спостерігалась статистично значима різниця між показниками ОФВ1 та ФЖЄЛ в порівнянні із показниками візиту 1 після використання салбутамолу, що вказує на кращий бронходилатуючий ефект комбінації тіотропію/олодатеролу в порівнянні із салбутамолом ($p < 0,05$). Абсолютний приріст ОФВ1 між візитом 1 та візитом 3 складав $(221,31 \pm 34,9)$ мл, приріст ФЖЄЛ — $(411,01 \pm 66,08)$ мл.

При вивченні додаткових показників спірометрії вони були наступними на візиті 1: PEFpre — $(43,25 \pm 2,88)$ %, FEF25pre — $(31,04 \pm 2,75)$ %, FEF50pre — $(22,94 \pm 2,82)$ %, FEF75pre — $(25,70 \pm 2,86)$ %, MMEF75/25pre — $(24,19 \pm 2,62)$ %, FEF75/85pre — $(54,85 \pm 5,47)$ %; PEFpost — $(46,12 \pm 2,15)$ %, FEF25post — $(33,09 \pm 2,19)$ %, FEF50post — $(24,69 \pm 2,01)$ %, FEF75post — $(28,68 \pm 2,07)$ %, MMEF75/25post — $(26,11 \pm 2,61)$ %, FEF75/85post — $(61,35 \pm 6,86)$ %. На візиті 2 вони становили: PEF — $(46,51 \pm 2,03)$ %, FEF25 — $(32,66 \pm 1,92)$ %, FEF50 — $(25,77 \pm 2,05)$ %, FEF75 — $(34,61 \pm 2,21)$ %, MMEF75/25 — $(28,19 \pm 2,02)$ %, FEF75/85 — $(82,09 \pm 10,38)$ %. Спостерігалось статистично значиме покращення показників FEF75, FEF75/85 між візитом 1 та візитом 2 ($p < 0,05$). На візиті 3 вони становили: PEF — $40,10 \pm 2,72$ %, FEF25 — $30,21 \pm 2,88$ %, FEF50 — $(26,29 \pm 2,50)$ %, FEF75 — $(39,74 \pm 3,48)$ %, MMEF75/25 — $(31,05 \pm 2,76)$ %, FEF75/85 — $(87,22 \pm 10,95)$ %. Спостерігалась статистично значима різниця у показниках FEF75, MMEF75/25, FEF75/85 між візитом 1 та візитом 3 ($p < 0,05$) (рис. 2 і 3). На візиті 2 та візиті 3 спостерігалась статистично значима різниця між показником FEF75 із показником FEF75 на візиті 1 після використання салбутамолу, що вказує на кращу бронходилатуючу дію комбінації тіотропію/олодатеролу у

Рис. 1. Динаміка показників ОФВ1, ФЖЄЛ та ОФВ1/ФЖЄЛ протягом участі у дослідженні

Рис. 2. Динаміка показників FEF протягом участі у дослідженні

доставковому пристрої Респігат на рівні дрібних бронхів в порівнянні із сальбутамолом ($p < 0,05$).

На візиті 2 та візиті 3 спостерігалася статистично значима різниця між показником ММFEF75/25 із показником ММЕF75/25 на візиті 1 після використання сальбутамолу, що вказує на кращу бронходилатуючу дію комбінації тіотропію/олодаторолу у доставковому пристрої Респігат на рівні дрібних бронхів в порівнянні із сальбутамолом ($p < 0,05$).

Висновки

1. Комбінована терапія тіотропієм/олодаторолом показала свою ефективність у покращенні функції зовнішнього дихання у пацієнтів на ХОЗЛ.

2. Спостерігалася статистично значиме покращення основних показників спірометрії за рік лікування: ОФВ1 та ФЖЕЛ. Так, абсолютний приріст ОФВ1 між візитом 1 та візитом 3 складав ($221,31 \pm 34,9$) мл, приріст ФЖЕЛ — ($411,01 \pm 66,08$) мл.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мостовой ЮМ. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналіз: нормативні показники, трактування змін. Київ: Центр ДЗК. 2020;800.
2. Мостовой ЮМ, Сlepchenko НС, Дмитрієв КД. Хронічне обструктивне захворювання легень та серце: здобутки та питання сьогодення. Український пульмонологічний журнал. 2018;4:56–61. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-102-4-56-61
3. Мостовой ЮМ, Сlepchenko НС, Дмитрієв КД. Вплив генетичних факторів на розвиток та перебіг хронічного обструктивного захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2018;3:52–58. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-52-58.
4. Сlepchenko НС, Дмитрієв КД. Сучасні підходи до інгаляційної терапії бронхообструктивної патології легень. Астма та алергія. 2019;1:50–56. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-1-50-56.
5. Мостовой ЮМ, Сlepchenko НС, Дмитрієв КД. Клініко-функціональна оцінка перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із різною зворотністю бронхіальної обструкції. Астма та алергія. 2020;4:25–30. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-25-30
6. Dmytriev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Tsybaliuk N, Sidorov A, Dmytriev D, Shostatska M. "Smoking" vs "non-smoking" COPD: how dramatic is the difference? European Respiratory Journal. 2020;56(64):1043. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1043
7. Dmytriev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Tsybaliuk N, Sidorov A, Dmytriev D, Shostatska M. Can reversibility determine clinical course in patients with COPD? European Respiratory Journal 2020;56:1041. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1041
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine. 2006;209–224. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
9. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26:319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
10. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Chest Med. 2014;35:17–27.

Рис. 3. Динаміка показників PEF, ММЕF75/25, FEF75/85 протягом участі у дослідженні

3. Комбінація тіотропію/олодаторолу продемонструвала кращий ефект при тривалому лікуванні при порівнянні із показниками ФЗД після використання 400 мкг сальбутамолу. Так, ОФВ1 після використання сальбутамолу на візиті 1 складав ($54,08 \pm 2,1$) %, а на візиті 3 — ($58,63 \pm 1,79$) % ($p < 0,05$), ФЖЕЛ після використання сальбутамолу на візиті 1 складав ($78,78 \pm 2,37$) %, а на візиті 3 — ($87,30 \pm 2,40$) % ($p < 0,05$).

4. На візиті 2 та візиті 3 спостерігалася статистично значима різниця між показником FEF75 із показником FEF75 на візиті 1 після використання сальбутамолу, що вказує на кращу бронходилатуючу дію комбінації тіотропію/олодаторолу у доставковому пристрої Респігат на рівні дрібних бронхів в порівнянні із сальбутамолом.

REFERENCES

1. Mostovoy YuM. Suchasni klasyfikatsiyi ta standarty likuvannya zakhvoryuvan vnutrishnikh organiv. Nevidkladni stany v terapiyi. Analiz: normativni pokaznyky, traktuvannya zmin (Modern classifications and standards of treatment of diseases of internal organs). Kyiv: Tsentr DZK. 2020;800.
2. Mostovoy YuM, Slepchenko NS, Dmytriev KD. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen ta serce: zdobutky ta pytannya sгодennya (Chronic obstructive pulmonary disease and heart disease: achievements and current issues). Ukrayinsky pulmonologichnyy zhurnal. 2018;4:56–61. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-102-4-56-61
3. Mostovoy YuM, Slepchenko NS, Dmytriev KD. Vplyv genetychnykh faktoriv na rozvytok ta perebih khronichnoho obstruktyvnogo zakhvoryuvannya legen (Influence of genetic factors on the development and course of chronic obstructive pulmonary disease). Ukrayinsky pulmonologichnyy zhurnal. 2018;3:52–58. DOI: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-52-58.
4. Slepchenko NS, Dmytriev KD. Suchasni pidkhody do ingalyatsiynoyi terapiyi bronkhobstruktyvnoyi patologiyi legen (Modern approaches to inhalation therapy of bronchoobstructive lung pathology). Astma ta alergiya. 2019;1:50–56. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-1-50-56.
5. Mostovoy YuM, Slepchenko NS, Dmytriev KD. Kliniko-funktsionalna otsinka perebihu KHOZL u patsiyentiv iz riznoyu zvorotnistyu bronkhialnoyi obstruktsiyi (Clinical and functional assessment of COPD in patients with varying reversibility of bronchial obstruction). Astma ta alergiya. 2020;4:25–30. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-4-25-30
6. Dmytriev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Tsybaliuk N, Sidorov A, Dmytriev D, Shostatska M. "Smoking" vs "non-smoking" COPD: how dramatic is the difference? European Respiratory Journal. 2020;56(64):1043. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1043
7. Dmytriev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Tsybaliuk N, Sidorov A, Dmytriev D, Shostatska M. Can reversibility determine clinical course in patients with COPD? European Respiratory Journal 2020;56:1041. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1041
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine. 2006;209–224. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
9. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26:319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
10. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Chest Med. 2014;35:17–27.