СЕКЦИЯ МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 615.036

БРОНХОДИЛАТАЦИЯ НА ФОНЕ КУРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ: СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Осипов Дмитрий Александрович

аспирант кафедры семейной медицины ИПО

Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования

«Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аннотация: Большая часть работ, посвященных изучению эффективности лекарственных препаратов как для двойной, так и для монобронходиллатации, в качестве исследуемой группы выделяет пациентов с ХОБЛ, без деления их на курящих и бросивших курить.

Целью данного исследования является сравнительный анализ эффективности ДДХА и ДДАХ/ДДБА у курящих пациентов и пациентов, бросивших курить.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 133 пациент, у которых была выявлена высокая степень никотиновой зависимости и необратимая бронхообструкция. Имеющиеся пациенты были разделены на две группы: пациенты с ХОБЛ продолжающие курить (n=66) и пациенты с ХОБЛ, отказавшиеся от курения (n= 67). Каждая группа была разделена на подгруппы: пациенты принимающие тиотропий (n=29), гликопирроний (n=29) и пациенты, принимающие комбинацию LAMA/ LABA: тиотропий/олодотерол (n=37) и гликопирроний/индакатерол (n=38).

Результаты: Динамика САТ-теста и спирометрии показала тенденцию к улучшению в обеих группах, вне зависимости от схемы лечения. Однако редукция симптомов и улучшение спирометрических показателей были более выражены в группе пациентов, бросивших курить (-2 и -12) балла соответственно (p<0,05) и 10% и 25% соответственно; (p<0,05). Сравнивая эффективность различных схем лечения в группе курящих пациентов статистически значимого различия между LAMA и LAMA/LABA ни по спирометрическим показателям 12% и 12,45% (p<0.05), ни по данным САТ-

теста -1,4 и -1,5 ($p < 0.05$) выявлено не было.

Заключение: При назначении бронходилатационной у курящих пациентов стоит учитывать сравнимую эффективность ДДХА и ДДХА/ДДБА. Основным фактором, влияющим как на прогноз, так и на качество жизни пациента остается отказ от курения. Разницы между различными действующими веществами не выявлено.

Ключевые слова: ХОБЛ, никотиновая зависимость, ДДХА (LAMA), ДДХА/ДДБА (LAMA/LABA), курение.

SMOKING BRONCHODILATION IN PATIENTS WITH COPD: A COMPARISON OF EFFICACY

Osipov Dmitry Alexandrovich

Abstract: Most of the works devoted to the study of the effectiveness of drugs, both for dual and monobronchodilatation as the study group, single out patients with COPD, without dividing them into smokers and quit smoking. The purpose of this study is to compare the effectiveness of DDHA and DDAC / LABA in smoking patients and patients who quit smoking.

Materials and Methods: The study involved 133 patients who had a high degree of nicotine dependence and irreversible bronchial obstruction. The existing patients were divided into two groups: patients with COPD who continued to smoke ($n = 66$) and patients with COPD who had quit smoking ($n = 67$). Each group was divided into subgroups: patients taking tiotropium ($n = 29$), glycopyrronium ($n = 29$), and patients taking the LAMA / LABA combination: tiotropium / olodoterol ($n = 37$) and glycopyrronium / indacaterol ($n = 38$).

Results: The dynamics of the CAT test and spirometry showed a tendency to improve in both groups, regardless of the treatment regimen. However, the reduction in symptoms and improvement in spirometric parameters were more pronounced in the group of patients who quit smoking (-2 and -12) points, respectively ($p < 0.05$) and 10% and 25%, respectively; ($p < 0.05$). Comparing the efficacy of different treatment regimens in the group of smoking patients, there was a statistically significant difference between LAMA and LAMA / LABA, neither in spirometric parameters 12% and 12.45% ($p < 0.05$), nor according to the CAT-test data -1.4 and -1.5 ($p < 0.05$) was not identified.

Conclusion: When prescribing bronchodilatory therapy in smoking patients, it is worth considering the comparable efficacy of DDHA and DDHA / LABA. The

main factor affecting both the prognosis and the patient's quality of life remains smoking cessation. Differences between different valid

Key words: COPD, nicotine addiction, LAMA, LAMA / LABA, smoking.

Вступление: Большая часть публикаций, касающихся терапии ХОБЛ, не выделяет курящих пациентов в отдельную группу, хотя от 30% до 43% больных не способны отказаться от никотина несмотря на поставленный диагноз и ухудшение состояния. Публикации, касающиеся эффективности существующих лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ на фоне продолжающегося курения единичны [1; с.146-151, 2; с.287-294].

Большая часть работ, посвященных изучению эффективности лекарственных препаратов, как для двойной, так и для монокортикостероидной в качестве исследуемой группы выделяет пациентов с ХОБЛ, без деления их на курящих и бросивших курить [3; с.257-271, 4; с. 337-344].

Исключением является исследование UPLIFT, в котором были выделены три группы пациентов: бросившие курить, эпизодически курящие и курящие пациенты. В среднем за год наблюдения ОФВ₁ у курящих снижался на 54 мл/год, у эпизодически курящих на 36 мл/год, у бросивших курить – на 23 мл/год на фоне регулярного приема Тиотропия бромид [4 с.337-344]. В работе J.Moita et al. Тиотропиум показал лучший прирост ОФВ₁ у курящих пациентов, по сравнению с бросившими курить [3; с.257-271, 4; с.337-344]

Целью данного исследования является сравнительный анализ эффективности ДДХА и ДДАХ/ДДБА у курящих пациентов и пациентов, бросивших курить.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 133 пациент, у которых была выявлена высокая степень никотиновой зависимости и необратимая бронхообструкция.

Имеющиеся пациенты были разделены на две группы: пациенты с ХОБЛ продолжающие курить (n=66) и пациенты с ХОБЛ, отказавшиеся от курения (n= 67). Каждая группа была разделена на подгруппы: пациенты, принимающие ДДХА: тиотропий (n=29), гликопирроний (n=29) и пациенты, принимающие комбинацию ДДХА/ДДБА: тиотропий/олодотерол (n=37) и гликопирроний/индакатерол (n=38).

Соотношение характера терапии в группах курильщики/бывшие курильщики сравнимо. Индекс курения > 40 пачко-лет был отмечен у всех обследуемых пациентов. Показатели по тесту Фэгестрема > 7 баллов. Все пациенты получали как бронходилатационную (ДДХА или ДДХА/ДДБА), так и

противоникотиновую (Варениклин + никотинзаместительные препараты по требованию). Оценка результата проводилась через 6 месяцев.

Критерии включения курящих пациентов в исследование:

1. Необратимая бронхообструкция (ОФВ1/ФЖЕЛ % <0,7).
2. Высокая степень никотиновой зависимости (тест Фагерстрема >7 баллов).
3. Индекс курения >10 пачка -лет.
4. Способность правильно выполнить дыхательный маневр.
5. Возраст >40 лет.

Критериями исключения из исследования являлись бронхиальная астма, атопия, аллергический ринит, острые инфекционные заболевания, туберкулез, заболевания соединительной ткани с изменением функции дыхательной системы, острый коронарный синдром, онкологические заболевания, бронхоэктатическая болезнь, нарушения свертывающей системы крови.

У всех обследуемых получено письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено решением Комитета по биомедицинской этике Учреждения образования «Самарский государственный медицинский университет».

Субъективная оценка состояния самим пациентом проводилась с помощью САТ-опросника.

Функция системы внешнего дыхания оценивалась с помощью спирометрии.

Степень никотиновой зависимости оценивалась с помощью теста Фагерстрема.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 64.

Результаты:

Сравнивая эффективность различных схем лечения в группе курящих пациентов статически значимого различия между ДДХА и ДДХА/ДДБА ни по спирометрическим показателям (ОВФ1): 12% и 12.45% ($p<0.05$), ни по данным САТ-теста -1,4 и -1,5 ($p<0.05$) выявлено не было (табл 1).

Таблица 1

**Сравнительная эффективность ЛАМА и ЛАМА/ЛАБА
у курящих пациентов**

Показатели	ЛАМА (N=29)		ЛАМА/ЛАБА (N=38)		t	p
	Mean	St. Dev	Mean	St. Dev		
dCAT _{smoke}	-1,4	7,06	-1,5	7,84	-1,62	0,1
dFEV1 _{smoke}	12%	8,44	12,45%	6,85	-0,48	0,62

Как и ожидалось, редукция симптомов и улучшение спирометрических показателей (ОВФ1) были более выражены в группе пациентов бросивших курить – 2 балла у курящих и – 12 баллов у некурящих по данным SAT-test соответственно ($p<0,05$) и 10% и 25% соответственно по данным спирометрии ($p<0,05$) (табл. 2,3).

Таблица 2

**Динамика объема форсированного выдоха за первую секунду
в зависимости от статуса курения**

dFEV1(6m)	Median (%)	K-S		Shapiro-Wilk		Kruskal-Wallis	U-test
Smokers	10	d=0,3	p<0,05	w=0,74	p=0,01	H=32,8 Chi = 31,2 p<0,05	U=467,5; Z= -6,6 p<0,05
exSmoke	25	d=0,11	p>0,45	w=0,81	p=0,01		

Таблица 3

Динамика показателей SAT-test в зависимости от статуса курения

dCAT(6m)	Median	K-S		Shapiro-Wilk		Kruskal-Wallis	U-test
Smokers	-2	d=0,09	p>0,2	w=0,92	p=0,32	H=33,8 Chi=21,6 p<0,05	U=452 Z=6,52 p<0,05
exSmoke	-12	d=0,85	p>0,2	w=0,93	P=0,03		

Статистически значимой разницы между действующими веществами как в группе монотерапии (тиотропий/ гликопирроний), так и в группе комбинированных препаратов (тиотропий/олодатерол и гликопирроний/ индакатерол) выявлено не было.

Обсуждение:

Основываясь на полученных результатах, можно сделать предположение, что компоненты табачного дыма нивелируют эффект как М-холинолитиков пролонгированного действия (LAMA), так и комбинированных препаратов (LAMA/LABA).

Среди публикаций существуют как статьи, подтверждающие этот вывод, так и противоречащие ему.

В исследовании GLOW 6 сравнивалась эффективность монотерапии Индакатеролом (LABA) и комбинацией индакатерол+гликопирроний (LAMA/LABA). Авторами делается вывод о преимуществе фиксированной комбинации над монотерапией LABA. Однако авторы не проводят дифференцировку внутри двух исследуемых групп (LABA N=221 и LAMA/LABA N=226) на курящих и отказавшихся от курения [5 с.119].

Также не проводится грань между курящими и бросившими курить пациентами, включенными в другое рандомизированное многоцентровое исследование DYNAGITO [4, с. 337-344]. В результате риск снижения обострений ХОБЛ получился не столь убедительным, как мог бы быть при дифференцированном анализе пациентов по статусу курения в реальной врачебной практике.

На основе полученных данных нами делается предположение, что β_2 -агонисты пролонгированного действия (LABA) в значительно большей степени снижают свою активность на фоне курения, чем пролонгированные М-холинолитики (LAMA). Данное заключение делается на основании того факта, что применение комбинации LAMA/LABA не привело к большим терапевтическим результатам, чем применение монотерапии LAMA у курящих пациентов. Эти данные противоречат ряду европейских публикаций, сделанных в последнее время [6; с.215, 7; с.1802049, 8; с 3-4].

Однако, хотя группы курящие/не курящие были выделены в выборке, и число респондентов этих подгрупп в каждой исследуемой совокупности было сопоставимо, вклад каждой подгруппы в окончательный результат по отдельности не исследовался. По мнению авторов этой статьи, этот факт является ключевым для понимания различия в результатах исследования.

Заключение:

- При назначении бронходилатационной у курящих пациентов стоит учитывать сравнимую эффективность ДДХА и ДДХА/ДДБА.
- Основным фактором, влияющим как на прогноз, так и на качество жизни пациента остается отказ от курения
- Разницы между различными действующими веществами как в группе ДДХА, так и в группе ДДХА/ДДБА не выявлено.

Список литературы

1. Moita, J., Barbara, C., Cardoso, J., Costa, R., Sousa, M., Ruiz, J., & Santos, M.L. (). Tiotropium improves FEV1 in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 2008; 21(1): 146-151. DOI:10.1016/j.pupt.2007.04.003.
2. Tashkin, D.P., Celli, B., Kesten, S., Lystig, T., Mehra, S., & Decramer, M. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *European Respiratory Journal*, 2010; 35(2): 287-294. DOI: 10.1183/09031936.00082909.
3. Kuusisto, K., Knuuttila, V., & Saarnio, P. Pre-treatment expectations in clients: Impact on retention and effectiveness in outpatient substance abuse treatment. *Behavioural and cognitive Psychotherapy*, 2011; 39(3): 257-271. DOI:10.1017/S1352465810000846 .
4. Calverley, P.M., Anzueto, A.R., Carter, K., Grönke, L., Hallmann, C., Jenkins, C., ... & Rabe, K. F. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2018; 6(5): 337-344. DOI:10.1016/S2213-2600(18)30102-4
5. Enright, P. Don't prescribe tiotropium for smokers with an FEV 1 above 60% predicted. *Primary Care Respiratory Journal*, 2009; 18(2): 119. DOI: 10.3132/pcrj.2009.00014.
6. Vincken, W., Aumann, J., Chen, H., Henley, M., McBryan, D., & Goyal, P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2014; 9: 215. DOI:10.2147/COPD.S51592
7. Maltais, F., Aumann, J.L., Kirsten, A.M., Nadreau, É., Macesic, H., Jin, X., ... & O'Donnell, D. E. (). Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD.

European Respiratory Journal, 2019; 53(3), 1802049. DOI:10.1183/13993003.02049-2018 .

8. Maltais, F., Hamilton, A., Voß, F., & Maleki-Yazdi, M. R.. Dose Determination for a Fixed-Dose Drug Combination: A Phase II Randomized Controlled Trial for Tiotropium/Olodaterol Versus Tiotropium in Patients with COPD. *Advances in therapy* 2019; 1-7. DOI: 10.1007/s12325-019-00911-y. Epub 2019 Mar 6.