

Возможности комбинированной ингаляционной терапии тиотропия бромидом и беклометазона дипропионатом у больных тяжелой хронической обструктивной болезнью легких

1 – ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Росздрава, г. Самара;

2 – ММУ Новокуйбышевская центральная городская больница, Самарская область;

3 – Центральная научно-исследовательская лаборатория ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Росздрава, г. Самара

E.A.Ovchinnikova, A.V.Zhestkov, V.V.Kosarev, L.V.Limareva

Combined inhaled therapy with tiotropium bromide and beclomethasone dipropionate in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Efficacy of tiotropium bromide (TB) and combination of TB and beclomethasone dipropionate (BDP) was studied in this comparative parallel-group trial in patients with stable severe (according to GOLD, 2003) chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The 1st group of patients ($n = 28$) received TB 18 μg daily, the 2nd group ($n = 30$) of patients were given BDP 1 500 μg daily, and the 3rd group of patients were treated with TB+BDP combination in the same doses. The 4th group ($n = 40$) was a comparative group, these patients used only short-acting bronchodilators in their ordinary ways. The efficacy of treatment was evaluated with severity of cough and dyspnea, sputum production, forced expiratory volume for 1 s (FEV_1), immunological parameters (serum interleukin-8 (IL-8) and myeloperoxidase (MP)), physical tolerance in 6-minute walk test (6-MWT), and quality of life (with Russian version of Saint-George Hospital Respiratory Questionnaire — SGRQ). This study was performed both in outpatient and inpatient settings. Efficacy criteria were significant improvement in COPD signs, bronchial obstruction, physical tolerance quality of life, and reduction of IL-8 level and MP activity compared both to the patients' baseline status and to the comparative group. High efficacy of the combined therapy of stable severe COPD has been demonstrated.

Резюме

В сравнительном исследовании в параллельных группах изучена эффективность тиотропия бромидом (ТБ) и его комбинации с беклометазона дипропионатом (БДП) у больных тяжелой (*GOLD*, 2003) хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения. В 1-й группе ($n = 28$) пациенты получали ТБ в дозе 18 мкг в сут., во 2-й группе ($n = 30$) – БДП в дозе 1 500 мкг в сут., 3-я группа пациентов – комбинацию ТБ / БДП в тех же дозах. В группе сравнения (4-я группа, $n = 40$) больные продолжали прием только короткодействующих бронходилататоров в том же режиме, что и перед исследованием. Эффективность лечения в сравниваемых группах оценивалась с учетом выраженности одышки, кашля, продукции мокроты, динамики объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1), иммунологических показателей (уровень IL-8, активность миелопероксидазы в сыворотке крови), толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой, 6-МШТ), показателей качества жизни (КЖ), определяемых с помощью русскоязычной версии "Респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия" (*SGRQ*). Результаты исследования, проведенного в условиях амбулаторно-поликлинической практики, продемонстрировали высокую эффективность комбинированной терапии ТБ / БДП при лечении тяжелой ХОБЛ стабильного течения. Критериями эффективности лечения явились достоверное уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ и бронхиальной обструкции, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение уровня IL-8 и активности миелопероксидазы (МП) в сыворотке крови, улучшение показателей КЖ больных по сравнению не только с исходными показателями, но и с показателями группы сравнения.

Введение

Среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) больные с тяжелым течением заболевания являются особой категорией в связи с тем, что с нарастанием тяжести течения заболевания добиться стабилизации состояния больных становится сложнее, требуются значительные усилия врача и пациента для предупреждения обострений, возникновения осложнений и улучшения качества жизни (КЖ) больных. Поиск и внедрение эффек-

тивных методов терапии этой группы больных на амбулаторно-поликлиническом этапе является важной задачей, решение которой снизит затраты ресурсов здравоохранения.

В настоящее время центральным звеном в лечении ХОБЛ является длительная бронходилатирующая терапия, позволяющая уменьшить выраженность симптомов болезни, снизить частоту и тяжесть обострений, повысить толерантность к физической

нагрузке и улучшить показатели качества жизни. Однако при тяжелом течении заболевания стандартная бронходилатирующая терапия часто является недостаточной для предотвращения обострений и снижения активности воспалительного процесса в дыхательных путях.

Среди бронходилататоров длительного действия тиотропия бромид (ТБ, Спирива, "*Boehringer Ingelheim*") является одним из наиболее эффективных препаратов, предложенных для терапии ХОБЛ. Это базисное средство для комбинированной терапии тяжелых стадий заболевания. К настоящему времени результаты многочисленных клинических исследований подтвердили, что помимо бронходилатирующего эффекта длительная терапия ТБ приводит к уменьшению легочной гиперинфляции, значительно уменьшает число, тяжесть и длительность обострений у больных ХОБЛ [1, 2]. Кроме того, обсуждается возможный противовоспалительный эффект препарата, связанный с его влиянием на М3-рецепторы воспалительных клеток [3].

Помимо бронходилатирующей терапии в лечении больных тяжелой ХОБЛ все чаще используются ингаляционные кортикостероиды (иГКС), которые рекомендуются в программе *GOLD* при стабильном течении ХОБЛ: "Добавление к бронхолитической терапии планового лечения иГКС может применяться для больных ХОБЛ со значимой клинической симптоматикой при объеме форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1 < 50\%$ долж.; стадия III и IV — тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ) и при повторяющихся обострениях" (уровень доказательности А). Однако в программе *GOLD* отмечено, что перспективы для повышения эффективности иГКС при стабильной ХОБЛ отмечаются при их сочетанном применении с пролонгированными β_2 -агонистами.

На сегодняшний день опубликованы результаты исследований по изучению эффективности применения комбинации иГКС и пролонгированных β_2 -агонистов [4, 5]; однако возможности комбинированного применения антихолинергического препарата длительного действия — ТБ в сочетании с иГКС у больных тяжелой ХОБЛ остаются малоизученными.

В связи с этим цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности лечения больных тяжелой ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях с использованием комбинированной фармакотерапии ТБ и беклометазона дипропионатом (БДП) с помощью клинических, иммунологических, функциональных показателей, нагрузочных тестов и параметров КЖ пациентов.

Материалы и методы

Обследованы 124 больных ХОБЛ тяжелой степени в стадии ремиссии, которые были включены в исследование в соответствии со следующими критериями: установленный диагноз "ХОБЛ", III стадия ХОБЛ

с функциональными показателями $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70\%$; клинически стабильное состояние в течение последних 4 нед., возраст пациентов ≥ 40 лет, индекс курения ≥ 10 пачколет (в том числе для бывших курильщиков), прирост $ОФВ_1 < 12\%$ (и < 200 мл) по сравнению с исходным значением после ингаляции 400 мкг салбутамола.

В исследование не включались больные, регулярно принимающие системные кортикостероиды, пациенты с признаками декомпенсации легочного сердца, больные с декомпенсацией или обострением сопутствующих хронических заболеваний; пациенты, ранее принимавшие иГКС и ТБ.

После отбора и клинико-иммунологического обследования больные были рандомизированы на 4 группы: 1-й группе (28 больных) в течение 12 нед. проводилась фармакотерапия ТБ в дозе 18 мкг 1 раз в день, 2-й группе пациентов (30 человек) назначался ингаляционно БДП в суточной дозе 1 500 мкг, 3-й группе (26 человек) — ТБ в сочетании с БДП в дозе 1 500 мкг в сут. Пациенты 4-й группы (группа сравнения — 40 человек) принимали β_2 -агонисты короткого действия (салбутамола) в режиме по требованию. Пациенты основных групп в период наблюдения для купирования симптомов также могли использовать салбутамола.

Больных обследовали каждые 4 нед. в течение 3 мес. с определением выраженности клинических симптомов, функциональным исследованием легких, оценкой КЖ и проведением нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой. Кашель оценивался по 5-балльной системе, продукция мокроты по 4-балльной шкале. Для оценки степени выраженности одышки использовалась классификация одышки *Medical Research Council Grading System* (MRC) [6]. На каждом визите определяли среднюю потребность в короткодействующих бронхолитиках (число ингаляций в сут.).

Изучение вентиляционной функции легких проводили с помощью компьютерного пневмотахометра *Master Lab* (*Erich Jaeger*, Германия). Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [7]. Оценка спирометрических показателей проводилась по отношению к должным величинам в зависимости от возраста, роста и пола и выражалась в процентах.

Иммунологические методы исследования включали определение содержания иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке методом радиальной иммунодиффузии. Концентрацию IL-8 в сыворотке крови определяли "сэндвич"-вариантом метода твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов "Цитокин" (Россия).

Тест с 6-минутной ходьбой проводился в соответствии со стандартным протоколом [8]. Измерялось пройденное в течение 6 мин расстояние в метрах (6MWD) и сравнивалось с должным показателем.

Оценка КЖ проводилась с помощью специализированного "Респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия" — *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). В качестве оценочных критериев использовались 4 обобщенных показателя: симптомы, активность, влияние, суммарная оценка. Суммированные показатели вопросника критериев КЖ были декодированы в 100-балльную шкалу. Более высокий балл соответствовал более тяжелому течению заболевания. Изменения показателя более чем на 4 балла считались минимально клинически значимыми.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0* с предварительным анализом закона распределения всех изучаемых параметров. Все численные данные представлены как *mean ± SD* (среднее значение ± среднее квадратическое отклонение). Достоверность различий показателей внутри одной группы определяли при помощи t-критерия. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимости между показателями использовали метод Спирмена.

Результаты и обсуждение

До начала лечебного периода группы по выраженности клинических симптомов, потребности в β_2 -агонистах короткого действия, функциональным и иммунологическим показателям, результатам теста с 6-минутной ходьбой существенно не отличались (табл. 1).

Кашель и продукция мокроты отмечались у 96,0 % обследованных пациентов, из них у 87,9 % имелся кашель выраженностью 2 или 3 балла с продукцией мокроты от скудной до умеренной. Выраженность одышки II и III степени по шкале Флетчера отмечали 85,5 % больных, средняя потребность в короткодействующих бронходилататорах среди обследованных составила 5,1 ингаляции в сут.

Наблюдение за пациентами в процессе лечения с применением различных режимов фармакотерапии выявило различия между сравниваемыми группами (табл. 2).

В 1-й группе пациентов, принимающих ТБ, уже к 4-й нед. выявлено уменьшение выраженности одышки и снижение потребности в β_2 -агонистах, к 8-й нед. лечения отмечено достоверное уменьшение кашля, продукции мокроты, а также дальнейшее уменьшение потребности в бронходилататорах короткого действия и выраженности одышки. К 12-й нед. терапии зафиксирована наименьшая выраженность симптомов.

Таким образом, ТБ продемонстрировал отчетливое положительное влияние на респираторные симптомы у больных тяжелой ХОБЛ. Было отмечено повышение ОФВ₁ к 4-й нед. лечения на 9 %, к 8-й нед. лечения — на 17 %, к 12-й нед. терапии — на 19 % в сравнении с исходными данными. При проведении нагрузочного теста отмечено улучшение выполнения нагрузки в 1-й группе пациентов к 4-й нед. лечения на 14 %, к 8-й нед. терапии — на 20 %, к концу периода исследования пройденное расстояние увеличилось на 23 %. Среди иммунологических параметров у больных 1-й группы отмечено достоверное снижение активности миелопероксидазы и снижение концентрации IL-8 в сыворотке крови в 2 раза.

Во 2-й группе пациентов, получавших беклометазон, не отмечено достоверных различий между выраженностью кашля, продукцией мокроты и одышки до лечения и на фоне приема препарата, но к концу 12-й нед. лечения снизилась потребность в короткодействующих β_2 -агонистах ($p \leq 0,001$). Таким образом, было установлено, что применение беклометазона в течение 12 нед. способствовало уменьшению потребности в короткодействующих бронходилататорах, практически не влияя на респираторные симптомы. Тем не менее эта потребность значительно превышала частоту использования сальбутамола пациентами 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$).

При применении беклометазона в течение 12 нед. достоверных изменений показателей ФВД не было выявлено. Анализ результатов нагрузочного теста у больных 2-й группы определил отсутствие достоверной разницы пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой к 4-й и 8-й нед. терапии. Только к 12-й нед. регулярного лечения отмечена положительная динамика — пройденное расстояние воз-

Таблица 1
Исходная характеристика обследованных групп

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Кашель, баллы	2,2 ± 0,6	2,3 ± 0,5	2,6 ± 0,5	2,2 ± 0,6
Мокрота, баллы	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,5
Одышка, баллы	3,6 ± 1,1	3,5 ± 1,2	3,6 ± 1,3	3,3 ± 1,6
Потребность в β_2 -агонистах, инг. / сут.	5,3 ± 1,5	5,4 ± 1,6	5,0 ± 1,7	5,0 ± 1,5
ОФВ ₁ , %	40,7 ± 5,6	42,2 ± 4,8	43,1 ± 4,2	41,5 ± 5,4
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	64,1 ± 3,4	63,7 ± 4,1	64,7 ± 4,4	63,6 ± 4,2
Дистанция, 6-МШТ, м	105,2 ± 6,2	100,9 ± 9,3	104,1 ± 4,5	102,6 ± 7,1
IL-8, пкг / мл	64,5 ± 35,8	66,3 ± 18,9	63,5 ± 28,8	62,7 ± 35,0
Активность МП, %	60,6 ± 7,0	54,6 ± 13,2	60,2 ± 6,0	59,7 ± 6,2

Примечание: в сравнении между группами все значения $p > 0,05$.

Динамика клинико-функциональных и иммунологических показателей на фоне лечения

Показатель	Группа	Исходно	4 нед.		8 нед.		12 нед.	
			$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p
Кашель, баллы	1	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	0,14	1,6 ± 0,5	0,02	1,4 ± 0,3	0,04
	2	2,3 ± 0,5	2,1 ± 0,6	0,44	2,3 ± 0,4	1,0	2,2 ± 0,6	0,7
	3	2,6 ± 0,5	2,0 ± 0,6	0,04	1,5 ± 0,5	0,001	1,5 ± 0,4	0,001
	4	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,4	0,37	2,2 ± 0,6	1,0	2,3 ± 0,5	0,72
Продукция мокроты, баллы	1	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,28	1,0 ± 0,5	0,004	1,1 ± 0,4	0,01
	2	1,8 ± 0,4	1,5 ± 0,5	0,2	1,6 ± 0,5	0,37	1,6 ± 0,4	0,37
	3	1,7 ± 0,4	1,1 ± 0,5	0,03	0,9 ± 0,4	0,01	1,1 ± 0,3	0,001
	4	1,7 ± 0,5	1,8 ± 0,6	0,72	1,8 ± 0,4	0,72	1,9 ± 0,5	0,42
Одышка, баллы	1	3,6 ± 1,1	3,0 ± 0,9	0,037	2,8 ± 0,6	0,005	2,7 ± 0,7	0,002
	2	3,5 ± 1,2	3,6 ± 1,1	0,78	3,4 ± 1,3	0,61	3,5 ± 1,0	0,9
	3	3,6 ± 1,3	2,9 ± 1,0	0,014	2,8 ± 0,8	0,005	2,5 ± 0,6	0,001
	4	3,3 ± 1,6	3,7 ± 1,4	0,07	3,5 ± 1,5	0,37	3,4 ± 1,7	0,65
Потребность в β_2 -агонистах, инг. / сут.	1	5,3 ± 1,5	3,8 ± 1,3	0,007	2,5 ± 0,9	0,001	1,8 ± 0,9	0,001
	2	5,4 ± 1,6	5,0 ± 1,4	0,12	4,8 ± 1,6	0,25	4,1 ± 1,3	0,001
	3	5,0 ± 1,7	3,2 ± 1,2	0,018	3,0 ± 1,1	0,01	2,1 ± 0,8	0,001
	4	5,0 ± 1,5	4,6 ± 1,7	0,35	4,9 ± 1,8	0,78	4,8 ± 1,6	0,59
ОФВ ₁ , %	1	40,7 ± 5,6	44,4 ± 4,8	0,01	47,9 ± 5,5	0,01	48,6 ± 6,5	0,001
	2	42,2 ± 4,8	43,9 ± 5,2	0,19	43,4 ± 7,0	0,44	43,8 ± 6,4	0,27
	3	43,1 ± 4,2	50,3 ± 5,6	0,01	51,4 ± 6,2	0,01	53,6 ± 3,1	0,001
	4	41,5 ± 5,4	42,8 ± 4,8	0,25	42,3 ± 5,2	0,5	41,9 ± 6,9	0,28
IL-8, пкг / мл	1	64,5 ± 35,8	–	–	–	–	26,0 ± 27,9	0,01
	2	66,3 ± 18,9	–	–	–	–	66,3 ± 18,9	0,42
	3	63,5 ± 28,8	–	–	–	–	25,2 ± 7,6	0,001
	4	62,7 ± 35,0	–	–	–	–	65,9 ± 15,3	0,4
Активность МП, %	1	60,6 ± 7,0	–	–	–	–	52,6 ± 2,6	0,01
	2	54,6 ± 13,2	–	–	–	–	59,0 ± 9,5	0,22
	3	60,2 ± 6,0	–	–	–	–	52,7 ± 6,6	0,01
	4	59,7 ± 6,2	–	–	–	–	60,3 ± 7,8	0,75
Дистанция, 6-МШТ, м	1	105,2 ± 6,2	120,5 ± 6,4	0,001	127,3 ± 4,9	0,001	129,2 ± 7,2	0,001
	2	100,9 ± 9,3	99,8 ± 7,2	0,64	102,0 ± 8,0	0,37	113,8 ± 6,1	0,01
	3	104,1 ± 4,5	128,7 ± 8,2	0,001	131,4 ± 6,4	0,001	140,6 ± 9,5	0,001
	4	102,6 ± 7,1	103,7 ± 6,7	0,51	100,5 ± 6,7	0,15	104,2 ± 7,4	0,22

росло на 13 %. Среди изучаемых иммунологических параметров отмечена тенденция к снижению уровня IL-8 в сыворотке крови, хотя и не достигающая уровня статистически значимой.

В 3-й группе больных, принимающих комбинацию ТБ и БДП, уже к 4-й нед. лечения отмечено уменьшение выраженности всех изучаемых симптомов. Выявленное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода лечения и к 12-й нед. терапии кашель уменьшился в 1,7 раза, продукция мокроты в 1,6 раза, выраженность одышки в 1,4 раза, потребность в β_2 -агонистах в 1,5 раза. В этой группе были достоверно более высокие показатели ФВД по сравнению с 1-й и 2-й группами. Применение комбинации ТБ и БДП привело к повышению ОФВ₁ уже к 4-й нед. терапии на 16 %, в дальнейшем эффект препаратов нарастал: к 8-й нед. лечения прирост ОФВ₁ составлял 19 %, к 12-й нед. — 24 % от исходных значений.

Таким образом, было установлено, что применение комбинации ТБ и БДП дает более выраженный

бронходилатационный эффект по сравнению с монотерапией указанными препаратами. При проведении теста с 6-минутной ходьбой в 3-й группе больных через 4 нед. лечения результаты превышали исходные на 23 %, к 8-й нед. — на 26 %, дальнейший прием препаратов сопровождался повышением толерантности к нагрузкам. К концу исследования пройденное расстояние возросло на 36 % по сравнению с исходными данными. Уровень IL-8 в 1-й и 3-й группах снижался одинаково, отсутствует достоверная разница показателя IL-8 после лечения, в связи с этим можно сделать вывод о том, что это влияние обусловлено приемом ТБ.

Совершенно иная картина имела место в группе сравнения, 4-й группе больных, получающих только бронходилататоры короткого действия. Достоверных различий по динамике клинических симптомов, показателям ФВД, иммунологическим параметрам, результатам нагрузочного теста по сравнению с исходными значениями не определялось.

Таблица 3

Показатели качества жизни в процессе 12-недельной терапии, баллы

Группа наблюдения	Критерии КЖ	Исходно	4 нед.	8 нед.	12 нед.
1-я	симптомы	72 ± 3,8	66 ± 3,1*	61 ± 2,6*	58 ± 2,8*
	активность	64 ± 2,2	60 ± 1,8*	56 ± 1,5*	53 ± 1,6*
	влияние	58 ± 2,6	53 ± 2,3*	50 ± 2,0*	48 ± 2,1*
	суммарный балл	63 ± 3,1	57 ± 2,7*	51 ± 2,3*	50 ± 2,2*
2-я	симптомы	70 ± 3,1	68 ± 3,5	64 ± 2,9*	64 ± 2,6*
	активность	66 ± 1,8	65 ± 1,9	63 ± 2,0	60 ± 1,7*
	влияние	56 ± 2,3	54 ± 2,7	53 ± 2,1*	51 ± 2,5*
	суммарный балл	64 ± 2,7	62 ± 3,1	60 ± 2,6*	58 ± 2,4*
3-я	симптомы	71 ± 4,2	62 ± 3,5*	55 ± 3,7*	54 ± 3,9*
	активность	66 ± 2,5	58 ± 2,4*	54 ± 2,1*	49 ± 2,8*
	влияние	59 ± 2,1	52 ± 2,6*	47 ± 2,5*	44 ± 2,9*
	суммарный балл	63 ± 3,0	53 ± 2,8*	50 ± 2,6*	46 ± 3,1*
4-я	симптомы	71 ± 3,4	70 ± 4,0	72 ± 3,6	72 ± 3,4
	активность	65 ± 2,0	64 ± 1,9	64 ± 2,4	65 ± 2,6
	влияние	58 ± 2,2	59 ± 2,8	58 ± 1,7	59 ± 2,9
	суммарный балл	64 ± 2,9	65 ± 3,1	66 ± 3,0	65 ± 2,8

Примечание: * — статистически достоверные различия $p < 0,05$.

Влияние терапии на КЖ

Изучение КЖ до начала лечебного периода выявило значительное снижение КЖ по всем анализируемым параметрам. По шкале "симптомы" оценка составляла 71 балл, "активность" — 65 баллов, "влияние" — 54 балла, суммарная оценка — 63,5 балла из 100 возможных. Наши данные были сопоставимы с оценкой КЖ больных тяжелой ХОБЛ, полученной при проведении российского многоцентрового исследования ИКАР-ХОБЛ под руководством А.Г. Чучалина [8].

Проводимая терапия оказала существенное влияние на показатели КЖ больных (табл. 3).

Как следует из табл. 3, увеличение всех параметров КЖ при приеме ТБ (1-я группа) отмечено уже к 4-й нед. терапии, в дальнейшем положительное влияние проводимого лечения нарастало. К 12-й нед. терапии выявлено улучшение по шкалам "симптомы" на 14 баллов, "активность" — на 11 баллов, "влияние" — на 10 баллов, суммарный балл увеличился на 13. На фоне приема БДП (2-я группа) выявлена тенденция к увеличению параметров "симптомы", "влияние" и суммарного балла только к 8-й нед. терапии; к 12-й нед. отмечено улучшение по шкалам "симптомы" и "активность" — на 6 баллов, "влияние" — на 5 баллов, суммарный балл увеличился на 6.

Таким образом, длительный прием БДП способствует улучшению показателей КЖ у больных тяжелой ХОБЛ. Субъективная оценка влияния на течение болезни по всем шкалам КЖ изменяется в равной степени, однако динамика прироста достоверно меньше, чем в группе пациентов, получавших ТБ.

Применение комбинации ТБ и БДП (3-я группа), улучшало КЖ больных в большей степени, чем использование других изучаемых режимов терапии. Отмечено достоверное увеличение изучаемых параметров, которое последовательно нарастало при

проведении лечения. К 12-й нед. терапии показатели КЖ в сравнении с исходными значениями составили по шкалам "симптомы" и "активность" — 17 баллов, "влияние" — 15 баллов, суммарный балл возрос на 17. В группе сравнения значимых изменений параметров КЖ в течение 12 нед. терапии не отмечено.

Таким образом, использование комбинации ТБ и БДП оказывает более значимый эффект на все параметры КЖ, чем лечение каждым из препаратов в отдельности. Проведенные исследования показали, что современная медикаментозная терапия ХОБЛ позволяет управлять не только клиническими симптомами болезни, но и влиять на КЖ пациентов.

Выводы

1. Применение ТБ у больных тяжелой ХОБЛ в течение 12 нед. позволяет уменьшить клинические проявления болезни, улучшить функциональные показатели, снизить уровень провоспалительного IL-8 в сыворотке крови более, чем в 2 раза, повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить показатели КЖ пациентов.
2. Применение БДП в течение 12 нед. способствует уменьшению потребности в короткодействующих бронходилататорах в сут. ($5,4 \pm 1,6$ до $4,1 \pm 1,3$), практически не влияя на выраженность респираторных симптомов и функциональные показатели, улучшает переносимость физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой на 13 % и при длительном приеме повышает общее КЖ (на 6 баллов).
3. Добавление к терапии ТБ ингаляционного БДП дает дополнительный положительный эффект в отношении уменьшения кашля и одышки, вызывает более выраженный бронходилатационный

эффект, повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшает показатели КЖ.

Литература

1. *Dusser D., Bravo V.L., Iacono P.*, on Behalf of the MIS-TRAL Study group. Tiotropium reduces health resource utilization associated with COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (48): 513.
2. *Caramori G., Casolari P., Adcock I.M., et al.* Expression of M3-receptors in bronchi from COPD compared to normals and smokers subjects. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (48): 318.
4. *Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al.* Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
5. *Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al.* Efficacy and safety of budesonide/ formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
6. *Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
7. Стандартизация тестов исследования легочной функции. *Пульмонология* 1993; прил.: 1–92.
8. *Enright P.L., Sherill D.L.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.
9. *Чучалин А.Г.* (ред.) Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Изд-во "Атмосфера" 2004.

Поступила 10.05.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.24-036.12-085.234