

Влияние тиотропия бромида на переносимость физической нагрузки и качество жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких

1 – кафедра внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет": 634050, Томск, Московский тракт, 2;

2 – МКЛПМУ "Городская больница № 3": 634034, Томск, ул. Нахимова, 3

L.I.Volkova, A.V.Timofeeva, E.S.Smolina, Z.R.Aminova

Effects of tiotropium bromide on physical tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Six-minute walking distance as a measure of physical tolerance and quality of life were studied in 37 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) receiving tiotropium bromide for 1 year. Before this study, these patients had not been treated with this drug. The long-term therapy with tiotropium bromide was found to improve physical tolerance and quality of life in all stages of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium bromide, 6-minute walking test, quality of life.

Резюме

Изучены динамика 6-минутного шагового теста, отражающего толерантность к физической нагрузке, и качество жизни у 37 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при терапии тиотропия бромидом в течение 1 года, при условии, что этот препарат был назначен впервые. Установлено, что длительная терапия тиотропия бромидом позволяет улучшить переносимость физических нагрузок и качество жизни у пациентов с любой стадией ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тиотропия бромид, 6-минутный шаговый тест, качество жизни.

Наиболее важными и серьезными клиническими проблемами при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются наличие одышки и ограничений в выполнении привычных физических нагрузок (ФН) [1]. У больных ХОБЛ повышение частоты дыхания во время ФН приводит к сокращению времени выдоха и снижению эвакуации всей порции воздуха из альвеол, обуславливая дальнейшее увеличение воздушной ловушки [2]. Нарастание легочной гиперинфляции препятствует углублению дыхания или повышению нарастания дыхательного объема, что и является одной из основных причин одышки во время ФН. В свою очередь, одышка приводит к снижению физической работоспособности и ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов [3].

Тиотропия бромид (Спирива®) — антихолинергический препарат, имеющий фармакокинетическую селективность к М₃- и М₁-рецепторам и обеспечивающий длительное бронхорасширяющее действие. Согласно международным и национальным рекомендациям, тиотропия бромид является одним из основных бронходилататоров, используемых в лечении ХОБЛ [1]. К настоящему времени опубликовано множество отечественных и зарубежных исследований эффективности этого препарата. Большинство из них отражают результаты недлительного лечения тиотропия бромидом (3–6 мес.) — преимущественно у больных ХОБЛ III–IV степени тяжести [4–6]. Лишь единичные работы содержат данные о влиянии

более длительной терапии тиотропия бромидом на толерантность к ФН и КЖ [7, 8].

Целью настоящего исследования было изучение динамики 6-минутного шагового теста (6-МШТ), характеризующего толерантность к физической нагрузке, и КЖ у больных ХОБЛ I–IV степени при терапии тиотропия бромидом в течение 1 года.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 37 больных ХОБЛ в клинически стабильном состоянии, которым был впервые назначен тиотропия бромид в дозе 18 мкг (1 капсула тиотропия для ингаляций посредством ингалятора *HandiHaler*® 1 раз в день. До включения в исследование все пациенты применяли ингаляции β₂-агонистов короткого действия по потребности. В зависимости от степени тяжести ХОБЛ они были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 17 больных в возрасте от 51 года до 73 лет с легкой и средней ХОБЛ (I–II степени), во 2-ю группу — 20 больных в возрасте 29–79 лет с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (III–IV степени). Это было открытое неконтролируемое несравнительное исследование. Наблюдение пациентов продолжалось в течение 12 мес. Контрольные точки оценки результатов лечения приходились на 3, 6 и 12 мес. Критерием включения в исследование было наличие ХОБЛ любой степени тяжести, диагноз которой ставился в соответствии

с GOLD [1]. Критерии исключения были следующими: наличие бронхиальной астмы, нестабильное течение стенокардии, инфаркт миокарда в последние 3 мес., тяжелая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, требующие назначения антиаритмических препаратов, отказ пациента участвовать в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета. Характеристика больных представлена в табл. 1.

В обеих группах преобладали мужчины. Пациенты 1-й группы имели достоверно более высокие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), индекса Тиффно. Всем пациентам проводилось клиническое и инструментальное обследование, включающее спирографию (посредством спирографа *MasterScreen*, *Erich Jaeger*, Германия), рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца (с помощью эхокардиографа *Aloca 3500*, Япония).

Для определения толерантности к ФН использовали 6-МШТ, который в пульмонологической практике служит одним из методов оценки функционального статуса [9]. Он проводился внутри закрытого помещения, в прямом коридоре, удобном для ходьбы, длиной 36 м. Перед выполнением теста пациент отдыхал в течение 10 мин, измерялось артериальное давление, подсчитывались пульс и частота сердечных сокращений. Эти же параметры оценивались и после окончания ходьбы. До и после теста оценивали выраженность одышки по шкале Борга в баллах. Пациенты заранее знакомились с этой шкалой, что обеспечивало фиксацию даже минимальных ощущений, характеризующих одышку. Тест выполнялся 2 раза с интервалом ≥ 30 мин, оценивались данные с лучшим показателем пройденной дистанции [9].

КЖ исследовали с помощью стандартизованного вопросника Госпиталя св. Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ). Его официальная русскоязычная версия рекомендована НИИ пульмонологии ФМБА России. SGRQ включает 76 вопросов,

в качестве оценочных параметров используются 4 домена: "Симптомы", "Активность", "Влияние", "Сумма". Оценка проводилась по 100-балльной шкале от 0 до 100: чем выше показатель баллов, тем ниже КЖ. В исследованиях, проводимых в динамике заболевания или при оценке эффективности различных лечебных программ, клинически значимыми считаются изменения той или иной шкалы минимум на 4 балла [10].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ *Microsoft Excel* и *Statistica 6.0*. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для каждой выборки вычисляли следующие характеристики: M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, Me – медиана, Q_1 – Q_3 – верхний и нижний квартили. Для определения достоверности различий между независимыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистическая достоверность величин до и после лечения определялась с помощью парного критерия Стьюдента. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Не все включенные в исследование пациенты были обследованы на всех контрольных точках, т. к. часть из них досрочно выбыла из исследования по разным причинам. Из 17 пациентов 1-й группы через 3 мес. были обследованы 17 (100 %), через 6 мес. – 11 (65 %), через 12 мес. – 8 (47 %), а из 20 пациентов 2-й группы – 16 (80 %), 8 (40 %) и 13 (65 %) соответственно.

Анализ показал, что разброс индивидуальных величин 6-МШТ был достаточно большим – причем как при включении в исследование, так и на разных контрольных точках и при любой степени тяжести ХОБЛ. Исходно расстояние, пройденное больными 1-й группы, составило 0–668,3 м, 2-й группы – 0–643,5 м. У большинства больных результаты 6-МШТ улучшились через 3 мес. (у 28 из 33 пациентов) и 6 мес. (у 17 из 19 человек). Через 12 мес. увеличение расстояния в 6-МШТ было зарегистрировано у 14 пациентов из 21.

При включении в исследование 2 пациента из 1-й группы и 1 больной – из 2-й не смогли до конца выполнить 6-МШТ. Причины были следующими: у 2 больных (ХОБЛ I–II степени) во время теста возникла загрудинная боль, при дополнительном исследовании у кардиолога у них было подтверждено наличие ИБС и назначена дополнительная терапия. Пациент из 2-й группы (ХОБЛ III степени) преждевременно прекратил тест из-за развития выраженной одышки. На последующих контрольных точках эти больные на фоне терапии тиотропия бромидом смогли довести тест до конца с неплохими результатами. Через год у 1-го пациента дистанция 6-МШТ составила 214,5 м, у 2-го – 429 м; при выполнении теста у них не развился приступ стенокардии. У 3-го пациента результат теста достиг 536,2 м, при этом

Таблица 1
Характеристика больных ХОБЛ

Показатели	1-я группа, n = 17	2-я группа, n = 20
Возраст, лет ($M \pm m$)	63,0 \pm 8,1	56,6 \pm 14,5
Пол: м / ж	12 / 5	19 / 1
Интенсивность курения, пачек / лет (Me (Q_1 – Q_3))	38,00 (10,15–46,13)	32,50 (17,50–58,00)
Индекс курящего человека (Me (Q_1 – Q_3))	240,00 (84,00–240,00)	240,00 (240,00–270,00)*
ОФВ ₁ , л (Me (Q_1 – Q_3))	1,89 (1,69–2,35)	1,11 (0,95–1,36)*
Индекс Тиффно, % (Me (Q_1 – Q_3))	54,09 (49,78–59,57)	36,18 (30,21–40,66)*
ИБС, n (%)	2 (11,8)	1 (5)
ГБ, n (%)	6 (35,3)	4 (20)
ИБС + ГБ, n (%)	8 (47,1)	10 (50)

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, Me – медиана; Q_1 – Q_3 – интерквартильный размах.

Таблица 2

Оценка одышки по шкале Борга у больных ХОБЛ при выполнении 6-МШТ на фоне терапии тиотропия бромидом, Ме (Q1–Q3)

Визиты	1-я группа		2-я группа	
	до теста	после теста	до теста	после теста
Исходно	0,00 (0,00–1,00)	0,50 (0,50–3,00)	0,50 (0,00–1,00)	3,00 (2,00–6,00)
Через 3 мес.	0,00 (0,00–0,50)	0,50 (0,00–1,00)	0,00 (0,00–1,00)	3,00 (2,00–4,00)
Через 6 мес.	0,00 (0,00–0,00)	0,50 (0,00–1,00)	0,50 (0,00–0,50)	3,00 (1,50–3,00)*
Через 1 год	0,00 (0,00–1,00)	1,00 (1,00–2,00)	0,50 (0,00–1,00)	3,00 (1,00–7,00)

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с исходными показателями.

выраженность одышки была меньшей, чем при 1-м исследовании. Меньшее расстояние, по сравнению с исходными величинами 6-МШТ, через 12 мес. прошли 2 пациента из 1-й группы и 5 больных из 2-й группы. Снижение переносимости ФН у пациентов 1-й группы было обусловлено внелегочными причинами. Один больной перенес инсульт через полгода после включения в исследование, другой был прооперирован по поводу облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (шунтирование). У 5 пациентов 2-й группы была крайне тяжелая ХОБЛ, причем у 4 из них имелось хроническое легочное сердце.

В среднем расстояние, пройденное больными 1-й группы на фоне терапии тиотропия бромидом, увеличилось через 3 мес. на $103,9 \pm 30,0$ м ($p < 0,003$), через 6 мес. — на $113,7 \pm 42,0$ м ($p < 0,01$), а через 1 год — на $46,7 \pm 51,2$ м ($p > 0,05$), как показано на рис. 1. Во 2-й группе дистанция увеличилась через 3 мес. лечения тиотропия бромидом на $91,3 \pm 28,3$ м ($p < 0,02$), через 6 мес. — на $81,6 \pm 24,5$ м ($p > 0,05$) и через 1 год — на $41,8 \pm 60,6$ м ($p > 0,05$; рис. 2).

У большинства больных переносимость ФН была ограничена одышкой. Степень одышки, выраженная в баллах, как до начала выполнения теста, так и после окончания ходьбы исходно и на всех контрольных точках была различной, но в среднем более выраженной во 2-й группе.

Несмотря на увеличение дистанции 6-МШТ в контрольных точках на фоне терапии тиотропия бромидом, у больных 1-й группы выраженность одышки при выполнении теста в среднем осталась на прежнем уровне. У пациентов 2-й группы интенсивность одышки достоверно снизилась через 6 мес. лечения ($p < 0,01$), а во время других визитов осталась на прежнем уровне, и ее выраженность не была большей, даже если больные проходили большее расстояние (табл. 2).

Результаты оценки КЖ представлены в табл. 3.

На фоне терапии тиотропия бромидом практически все больные 1-й группы чувствовали себя лучше и отмечали снижение частоты кашля, уменьшение объема мокроты и одышки, увеличение физической активности. Самым значительным снижением баллов было в домене "Симптомы". Так, через 3 мес. лечения оно составило 20,3 ($p < 0,0006$), через 6 мес. — 18,2 ($p < 0,02$), через 1 год — 12,7 балла ($p > 0,05$). Домен "Сумма" также отразил изменения в сторону улучшения самочувствия исследуемых: через 3 мес. сумма баллов уменьшилась на 6,7 ($p < 0,003$), через 6 мес. — на 8,0 ($p < 0,02$), через 1 год — на 0,8 балла ($p > 0,05$). В домене "Активность" через 3 мес. лечения зарегистрировано снижение на 5,6 балла, через 6 мес. — на 5,8 балла. В домене "Влияние" сумма баллов уменьшилась через 3 мес. на 5,3 балла, через 6 мес. — на 5,8 балла, через 1 год терапии тио-

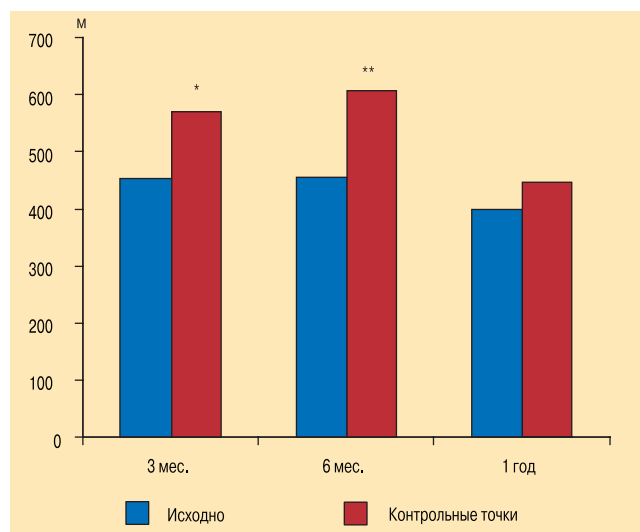


Рис. 1. Результаты 6-МШТ у больных 1-й группы

Примечание: * – $p < 0,003$; ** – $p < 0,01$.

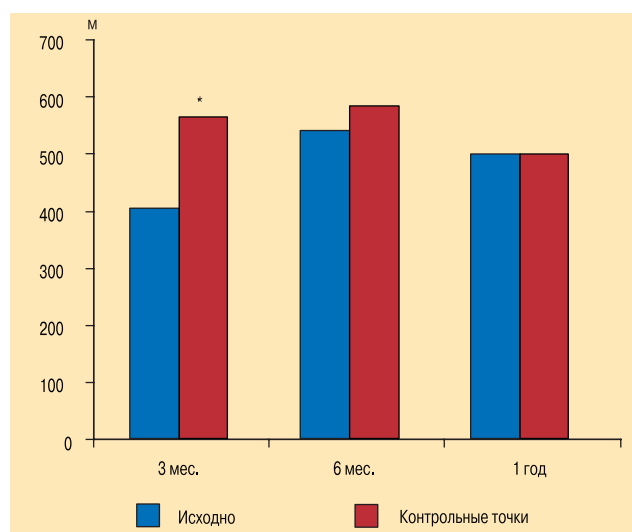


Рис. 2. Результаты 6-МШТ у больных 2-й группы

Примечание: * – $p < 0,02$.

Таблица 3

Сумма баллов SGRQ у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропия бромидом, Ме (Q₁–Q₃)

Домены	1-я группа				2-я группа			
	исходно	через 3 мес.	через 6 мес.	через 1 год	исходно	через 3 мес.	через 6 мес.	через 1 год
"Сумма"	31,08 (22,87–35,31)	24,35 (18,06–31,27)*	23,12 (19,78–26,28)*	30,25 (24,86–35,13)	38,85 (34,32–48,88)	34,36 (27,10–42,51)*	31,14 (28,49–37,08)*	39,43 (31,89–47,92)
"Активность"	30,08 (23,52–37,21)	24,62 (24,24–36,93)	24,30 (18,35–30,13)	33,88 (23,34–36,87)	43,72 (30,75–59,82)	43,07 (34,12–53,31)	43,10 (39,69–47,07)	44,29 (42,12–56,43)
"Симптомы"	62,47 (44,49–76,60)	42,20 (26,30–52,52)*	44,31 (30,97–47,09)*	49,80 (44,70–56,64)	79,72 (62,18–83,82)	51,88 (40,73–69,38)*	39,48 (21,54–63,48)*	55,32 (41,19–61,84)
"Влияние"	21,91 (16,71–23,56)	16,64 (12,72–24,02)	16,53 (12,73–19,10)	17,30 (14,99–26,70)	27,56 (19,00–35,26)	22,86 (18,42–32,63)	23,13 (19,37–27,21)	26,90 (22,80–34,89)

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с исходными показателями.

тропия бромидом — на 4,6 балла. В доменах "Активность" и "Влияние" изменения были статистически незначимыми, но показатели снизились на > 4 балла, что считается клинически значимым [10]. Такие же результаты были получены через 1 год лечения по доменам "Симптомы" и "Сумма". Лишь по домену "Активность" через 1 год терапии не отмечено клинически значимого улучшения по сравнению с исходной суммой баллов. У пациентов 2-й группы уменьшилась выраженность симптомов заболевания (домен "Симптомы"): через 3 мес. количество баллов уменьшилось на 27,8 ($p < 0,009$), через 6 мес. — на 40,2 ($p < 0,01$), через 1 год — на 24,4 ($p > 0,05$). По домену "Сумма" отмечено снижение через 3 мес. на 4,9 ($p < 0,001$), через 6 мес. — на 7,7 балла ($p > 0,05$). В домене "Влияние" через 3 мес. зарегистрировано уменьшение суммы на 4,7 балла, через 6 мес. — на 4,4 балла. Таким образом, по доменам "Влияние" (через 3 и 6 мес.), "Симптомы" (во время всех контрольных визитов) и "Сумма" (через 3 и 6 мес.) во 2-й группе имело место клинически значимое улучшение. Только по шкале "Активность" клинически значимого улучшения не было ни в одной контрольной точке.

До недавнего времени при оценке эффективности терапии ХОБЛ в конечных точках ориентировались на параметры легочной функции. Однако ОФВ₁ как показатель степени тяжести бронхиальной обструкции не соответствует степени выраженности клинических признаков ХОБЛ, нарушению толерантности к ФН и КЖ, связанных со здоровьем больных ХОБЛ [11]. Исследование только функции внешнего дыхания не позволяет оценить степень дезадаптации. В клинической практике 6-МШТ широко используется среди пациентов с ХОБЛ, и дистанция, пройденная в этом тесте, по мнению многих исследователей, адекватно отражает способность больного к выполнению ФН [12, 13]. Как уже было отмечено, в настоящем исследовании расстояние в 6-МШТ заметно варьировалось даже в пределах одной и той же стадии патологии, классифицируемой только на основании ОФВ₁. Это свидетельствует о несоответствии выраженности клинических признаков ХОБЛ и функциональных возможностей пациента степени тяжести ХОБЛ, определяемой по ОФВ₁ [14].

Следует иметь в виду, что тест 6-МШТ — саморегулируемый, что позволяет больному выбирать темп

ходьбы и отдыхать во время его выполнения [13]. Поэтому невыполнение 6-МШТ или низкие его показатели могут быть связаны с поведенческим компонентом, выражающимся в том, что пациенты избирательно уменьшают свою физическую активность [15]. Зависимость активности не только от физической способности, но и от психосоциальных факторов и факторов окружающей среды отмечают S.E. Turner et al. [13].

Тревожность и низкая мотивация также вносят вклад в плохую переносимость ФН. Как показал анализ, все эти обстоятельства имели место и в настоящем исследовании. В частности, они повлияли на результаты в 3-й контрольной точке, которая у части больных пришлась на холодное время года. Кроме того, ограничение физической активности и способности выполнять ФН связано с наличием ассоциированных с ХОБЛ заболеваний, которые имелись у многих пациентов. Тем не менее у большинства из них толерантность к ФН улучшилась на фоне терапии тиотропия бромидом: в обеих группах через 3 и 6 мес. значительно увеличилось расстояние, пройденное при выполнении 6-МШТ. Через год терапии также было зарегистрировано увеличение дистанции при проведении теста, но оно не было достоверным. Вероятно, для дальнейшего улучшения функциональных возможностей пациентов требуется расширение лечебных программ. Например, в нескольких исследованиях показано, что физическая реабилитация улучшает параметры физической активности и психоэмоционального статуса у больных ХОБЛ [7].

В показателе КЖ интегрирована способность пациента адаптироваться к проявлениям заболевания. На фоне терапии тиотропия бромидом сумма баллов уменьшилась на ≥ 4 в большинстве доменов — при оценке эффективности различных лечебных программ такой показатель свидетельствует о клинически значимом улучшении КЖ.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование показало, что длительная терапия тиотропия бромидом позволяет улучшить переносимость ФН и повысить КЖ у пациентов с любой стадией ХОБЛ.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2007.
2. Celli B.R., MacNee W. ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23: 932–946.
3. Авдеев С.Н. Возможна ли модификация заболевания при ХОБЛ? Роль бронходилататора длительного действия тиотропия бромида. Consilium Medicum 2008; 10 (3): 57–64.
4. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B. et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005; 127 (3): 809–817.
5. Celli B.R., Zu Wallack R., Wang S. et al. Improvements in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD with increased static lung volumes. Chest 2003; 124: 1743–1748.
6. O'Donnell D.E., Fluge T., Gercen F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. Eur. Respir. J. 2004; 23: 832–840.
7. Игнатъев В.А., Титова О.Н., Дидур М.Д. и др. Влияние тиотропия бромида на эффективность легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2007; 1: 88–94.
8. Комлев А.Д., Кузьев А.И., Кузенкова В.Е. и др. Опыт применения тиотропия бромида (Спирива) в течение 12 месяцев у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2006; 3: 107–113.
9. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. 166: 111–117. Электрон. ресурс — режим доступа www.atsjournals.org
10. Чучалин А.Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Атмосфера; 2004.
11. Ambrosino N. Dyspnoea and its measurement. Breath 2004; 1 (2): 101–107.
12. Casanova C., Cote C.G., Marin J.M. et al. The 6-minute walking distance: long-term follow up in patients with COPD. Eur. Respir. J. 2007; 29: 535–540.
13. O'Donnell D.E. Lung mechanics in COPD: the role of tiotropium. Eur. Respir. Rev. 2004; 13 (89): 40–44.
14. Turner S.E., Eastwood P.R., Cecins N.M. et al. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD. Chest 2004; 126: 766–773.
15. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Physical activity in patients with COPD. Eur. Respir. J. 2009; 33: 262–272.

Информация об авторах

Волкова Людмила Ивановна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ; тел.: (3822) 41-98-44; e-mail: luda@mail.tomsknet.ru

Тимофеева Александра Васильевна – аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ; тел.: (3822) 41-98-44; e-mail: tav_76@inbox.ru

Смолина Елена Станиславовна – врач МКЛПМУ "Городская больница № 3"; тел.: (3822) 41-98-77; e-mail: smolina-elena@sibmail.ru

Аминова Зульфия Рашидовна – врач МКЛПМУ "Городская больница № 3"; тел.: (3822) 41-98-77; e-mail: aminova@vtomske.ru

Поступила 09.04.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-036.12-085.23