

Роль тиотропия бромид в различных методах физической реабилитации больных ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

N.N.Meshcheryakova, A.S.Belevsky

A role of tiotropium bromide in different methods of physical rehabilitation in patients with COPD

Summary

COPD is characterized not only by pulmonary pathology but also by systemic disorders leading to abrupt reduction in physical tolerance causing a significant decrease in the patients' quality of life (QoL). Training of upper and lower limb muscles along with breathing training, training of respiratory muscles using respiratory training devices and adequate drug therapy can improve physical tolerance of COPD patients. The aim of this work was to compare different methods of physical rehabilitation under the therapy with tiotropium bromide (TB). The study involved 45 patients with severe and very severe COPD (the mean age, 64.5 ± 11.0 yrs) randomized into 3 groups: the 1st group patients took inhaled corticosteroids (ICS), short-acting b-agonists and TB, the 2nd group patients were treated with the same medications plus respiratory muscle training with Threshold IMT, PEP, and the 3rd group received the same medications plus skeletal muscle training. The study continued for 3 months and included 3 active visits with testing of lung function (LF) and respiratory muscle strength (Pi, Pe), 6-minute walking test (6-MWT), evaluation of QoL using the SF-36 questionnaire and of dyspnea using MRC scale. As a result, all groups have improved QoL, LF, respiratory muscle strength, and 6-minute walk distance after 3-month treatment. The best values of QoL and 6-MWT were seen in the 3rd group. The greatest improvement for the 2nd group patients was noted in LF and respiratory muscle strength. The 1st group also improved all the parameters. Therefore, we can not exclude the effect of TB on physical tolerance in COPD patients. We conclude that combined application of respiratory and skeletal muscle training and drug therapy including TB is the optimal treatment for COPD patients.

Резюме

ХОБЛ характеризуется не только патологией легких, но и системными эффектами, которые приводят к резкому снижению толерантности к физической нагрузке и, как следствие, падению качества жизни пациентов. Тренировка верхних и нижних групп мышц совместно с дыхательными упражнениями, а также изолированная тренировка дыхательной мускулатуры с помощью дыхательных тренажеров на фоне адекватной терапии могут улучшить толерантность к физической нагрузке у больных с ХОБЛ. Цель работы — сравнить различные методы физической реабилитации на фоне терапии тиотропия бромидом. В исследовании участвовали 45 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью ХОБЛ (средний возраст $64,5 \pm 11,0$ года), рандомизированные на 3 группы. В 1-й группе применялись ИГКС, β_2 -агонисты короткого действия и тиотропия бромид, во 2-й группе — та же терапия, тиотропия бромид и дыхательные тренажеры ДТР (Threshold IMT, РЕР), в 3-й группе — та же терапия, тиотропия бромид и физическая реабилитация. Исследование продолжалось 3 мес., включало 3 визита, во время которых изучались функция легких, качество жизни (КЖ) по вопроснику MOS SF-36, сила дыхательной мускулатуры (Pi, Pe), тест с 6-минутной ходьбой, оценка одышки по шкале MRC. Через 3 мес. после начала исследования во всех группах достоверно улучшились показатели качества жизни (КЖ) по вопроснику (MOS SF-36), функции внешнего дыхания (ФВД), силы дыхательной мускулатуры, теста с 6-минутной ходьбой. Наилучшие показатели КЖ и теста с 6-минутной ходьбой отмечались в группе с физической реабилитацией. В группе с ДТР наиболее значимо повысились показатели силы дыхательной мускулатуры и ФВД. В 1-й группе на фоне только традиционной терапии и терапии Спирива все исследуемые показатели также улучшились, поэтому нельзя исключать влияние тиотропия бромид на толерантность к физической нагрузке во всех трех группах. Таким образом, совместное применение ДТР, физической реабилитации и адекватной терапии, включающей тиотропия бромид, является наиболее оптимальным для больных ХОБЛ.

Одной из важнейших проблем лечения больных с ХОБЛ в настоящее время стала физическая реабилитация. С одной стороны, это связано с пониманием процессов, происходящих в организме при ХОБЛ. С другой стороны, в последние годы произошли существенные изменения как в подходе к реабилитации пациентов, страдающих патологией легких, так и в наполнении самих реабилитационных программ. Однако, прежде чем приступить к разработке и внедрению таких мероприятий, необходимо разобраться, что такое реабилитация.

В последних совместных рекомендациях Американского торакального общества (принятых советом директоров ATS в декабре 2005 г. и исполнительным комитетом ERS в ноябре 2005 г.) и Европейского

респираторного общества приводится такое определение: "Пульмонологическая реабилитация — мультидисциплинарная, основанная на доказательной базе, всеобъемлющая система мероприятий для пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, имеющих клинически значимое течение заболевания и нарушение уровня повседневной активности. Интегрированная в ежедневное лечение, пульмонологическая реабилитация призвана уменьшить проявления болезни, оптимизировать функциональный статус, улучшить кооперативность и сократить стоимость лечения за счет стабилизации или уменьшения системных проявлений болезни" [1].

Таким образом, важнейшей задачей реабилитации является улучшение социальной адаптации па-

циента, нарушенной вследствие хронического заболевания. Помимо процессов, происходящих в легких и бронхах, ХОБЛ характеризуется также и усугублением системных эффектов, включающих в себя поражение периферической мускулатуры, синовиальных оболочек, сосудов, а также изменение психического статуса пациента, преимущественно в виде депрессивных расстройств. Именно у этих больных наблюдается наибольшее падение переносимости физической нагрузки, и данные изменения препятствуют успешному лечению обострения, усугубляя клиническую картину заболевания. При ХОБЛ нарушается вентиляция легких на фоне физической нагрузки из-за увеличения объема "мертвого" пространства, нарушений газообмена и повышения вентиляционных потребностей, связанных с дисфункцией периферических мышц. У больных с эмфиземой происходит замедление нормального опорожнения легких при выдохе за счет ограничения экспираторного потока, которое усугубляется при нагрузке, что вызывает увеличение работы дыхания, повышение нагрузки на дыхательные мышцы и усиление ощущения дыхательного дискомфорта [2, 3], что, в свою очередь, приводит к ограничению физической нагрузки и детренированности.

Кроме перечисленных процессов большое значение в снижении физической активности больных ХОБЛ имеют такие факторы, как повышение фактора некроза опухоли (TNF- α), участвующего в развитии кахексии, действие интерлейкинов (IL-1 и IL-6), повышение циркулирующих цитокинов, действие активированных протеаз, снижение белковой основы поперечно-полосатой мускулатуры, низкий порог анаэробного окисления в мышцах при незначительной физической нагрузке и нарушение питания, связанного с гипоксемией [4]. Дистрофические изменения в мышцах и нарушения обмена веществ вызывают нарушения опорно-двигательного аппарата. В связи со слабостью мускулатуры и болевым синдромом в суставах, а также нарастанием одышки пациент начинает меньше двигаться, и это усугубляет депрессивное состояние.

Принятые в мировой практике подходы физического воздействия к пациентам с ХОБЛ включают длительные тренировки периферической мускулатуры, направленные на повышение их силы и выносливости, а также упражнения для дыхательной мускулатуры. Данные методы объединены понятием физической реабилитации.

Однако проводить физическую реабилитацию без лекарственной поддержки невозможно. Естественно, для больных ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степеней основная терапия — лекарственная, в которой применяются β -блокаторы короткого и длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), отхаркивающие средства. Однако все эти препараты напрямую никак не влияют на толерантность к физической нагрузке пациентов. Единственным препаратом, который в ходе исследо-

ваний вызывал улучшение физического статуса пациентов, является тиотропия бромид (Спирива). Этот М-холинолитик обладает селективностью к М1- и М3-рецепторам, что обуславливает продолжительную блокаду холинергической бронхоконстрикции [5, 6]. Парасимпатическая нервная система играет важную роль в автономном управлении реакцией бронхов и в значительной степени отвечает за поддержание бронхомоторного тонуса при ХОБЛ [7]. За счет кинетической селективности и медленной диссоциации от М1- и М3-рецепторов Спирива обладает большей продолжительностью действия [8] и используется как препарат длительного бронхолитического действия, позволяющий постепенно уменьшать одышку у пациентов и улучшить паттерн дыхания. Таким образом, тиотропия бромид является одним из базисных препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ и повышения толерантности к физической нагрузке у данной группы пациентов.

Учитывая необходимость проведения физической реабилитации, тренировки дыхательной мускулатуры и адекватной терапии, в ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава (г. Москва) было проведено исследование по изучению роли тиотропия в различных методах физической реабилитации.

Материалы и методы

Пациенты

В исследовании участвовали 45 пациентов (4 женщины и 41 мужчина), страдающих ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени в возрасте 50–72 лет (средний возраст $64,5 \pm 11,0$ года), наблюдаемых в НИИ пульмонологии и ГКБ № 57 г. Москвы. Критерием включения в исследование было наличие диагноза ХОБЛ не менее 12 мес., терапия иГКС в дозе 750–1 000 мкг в пересчете на беклометазона дипропионат и β_2 -агонистами короткого действия, по мнению исследователя. Из исследования исключались пациенты с ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени с признаками утомления дыхательной мускулатуры, а также с сопутствующими декомпенсированными заболеваниями, которые могли бы повлиять на результат исследования.

Физическая реабилитация

С пациентами проводились ежедневные индивидуальные занятия, включающие тренировку нижней и верхней группы мышц, дыхательные упражнения и упражнения, направленные на улучшение функции суставов.

Тренировка инспираторных и экспираторных мышц

В одной из групп использовались дыхательные тренажеры (ДТР) для тренировки инспираторных мышц *Threshold IMT* и экспираторных мышц *Threshold PEP (Respironics, США)*. Данные тренажеры имеют пружинный клапан, который открывается только тогда, когда инспираторное или экспираторное давление,

создаваемое пациентом, превышает напряжение пружины [9]. Тренировка инспираторных и диафрагмальных мышц позволяет менять привычный для больного ХОБЛ паттерн дыхания, при котором активно используется сила сокращения диафрагмы и мышц брюшной стенки, что приводит к улучшению вентиляционно-перфузионных отношений, повышению оксигенации крови, уменьшению одышки [10].

Исследование ФВД — спирометрия и общая бодиплетизмография — проводилось одним и тем же специалистом в области функциональной диагностики в утренние часы, всем пациентом были даны стандартные инструкции. Спирометрические и бодиплетизмографические исследования проводили в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS) на оборудовании *MasterScreen-Body (Erich Jaeger GmbH, Германия)*.

Толерантность к физической нагрузке изучалась при помощи стандартного 6-минутного нагрузочного теста ходьбы (6 MWT). Оценка одышки проводилась при помощи шкалы оценки диспноэ по *Medical research Council Dyspnea Scale*.

Оценку силы дыхательных мышц проводили по давлению, создаваемому ими в результате волевого усилия. Измеряли максимальное инспираторное ($P_{i\max}$) и экспираторное ($P_{e\max}$) давление в ротовой полости при помощи проб Мюллера и проб Вальва-сальвы, маневры проводились на специальном оборудовании *MasterScreen-Body (Erich Jaeger GmbH, Германия)*.

Дизайн исследования

Исследование было открытым, контролируемым, сравнительным, рандомизированным и продолжалось 3 мес. В течение вводного периода проходил подбор пациентов для исследования согласно критериям включения и исключения; все больные находились на стационарном лечении в ГКБ № 57. После рандомизации на три группы все пациенты, включенные в исследование, продолжали получать традиционную медикаментозную терапию (иГКС в дозе 750–1000 мкг в пересчете на беклометазона дипропионат и β_2 -агонисты короткого действия). В 1-й группе терапия была дополнена приемом Спирива в дозе 18 мкг/сут, во 2-й группе терапия включала применение Спирива в адекватной дозе и ДТР (*Threshold PEP, IMT*), а в 3-й группе — прием Спирива и физическую реабилитацию (ежедневные трени-

ровки верхних и нижних групп мышц совместно с дыхательной гимнастикой). В исследовании было 3 визита. Во время 1-го визита после рандомизации проводились исследования: клинических симптомов заболевания, качества жизни, тест с 6-минутной ходьбой, тест силы и выносливости дыхательной мускулатуры, исследование функции легких, оценивались одышка по шкале MRC и качество жизни по вопроснику MOS SF-36. Через 2 нед. после 1-го визита во всех трех группах проводились те же исследования, что и при 1-м визите. Далее всех пациентов переводили на режим амбулаторного лечения, продолжая традиционную медикаментозную терапию и применяя Спирива. Во 2-й группе по-прежнему использовали дыхательные тренажеры (1 раз в неделю пациенты приходили на прием к врачу для коррекции сопротивления на тренажерах), а в 3-й группе — физическую терапию (2 раза в неделю пациенты посещали врача для коррекции физической реабилитации). Третий визит проводился через 3 мес. после начала исследования. Во всех трех группах выполнялись те же исследования, что и во время 1-го и 2-го визитов.

Результаты

Пациенты в трех группах были сопоставимы по возрасту, функциональным показателям легких, степени толерантности к физической нагрузке, клиническим показателям (табл. 1).

Изменение показателей качества жизни

Во всех группах за 3 мес. исследования улучшились показатели качества жизни в соответствии с общим вопросником MOS SF-36 (рис. 1). Так, в группе физической реабилитации отмечено повышение критериев физической активности (ФА) на $17,8 \pm 4,5 \%$ ($p < 0,001$), роли физических проблем (РФ) — на $20,3 \pm 6,7 \%$ ($p < 0,05$), социальной активности (СА) — на $16,7 \pm 8 \%$ ($p < 0,01$), улучшения самочувствия (СС) — на $29,8 \pm 7,3 \%$ ($p < 0,001$), при этом болевой синдром (Б) снизился на $23,4 \pm 7,5 \%$ ($p < 0,05$). Во 2-й группе особенно заметно повысились критерии ФА на $13,7 \pm 6,8 \%$ ($p < 0,01$), РФ на $16,6 \pm 9,2 \%$ ($p < 0,01$), роли эмоциональных проблем (РЭ) на $21,8 \pm 6,2 \%$ ($p < 0,05$) и СС на $27,1 \pm 4,7 \%$ ($p < 0,01$). В 1-й группе показатели качества жизни улучшились на $6–10 \%$, а СС — на $19,8 \pm 5,9 \%$ ($p < 0,001$).

Таблица 1
Характеристика пациентов

	1-я группа, n = 15	2-я группа, n = 15	3-я группа, n = 15	p
Возраст, лет	64,7 ± 10,07	64,0 ± 11,0	63,8 ± 7,6	0,653
Стаж курения	32,7 ± 5,07	33,3 ± 7,4	31,87 ± 7,9	0,561
ОФВ ₁	36,2 ± 14,2	37,6 ± 9,54	36,9 ± 17,3	0,732
ПСВ	42,7 ± 13,5	35,1 ± 9,2	41,4 ± 10,6	0,145
Одышка MRC	4,7 ± 0,48	4,9 ± 1,08	4,6 ± 0,64	0,479
S-6 MWT, м	330,6 ± 82,4	297,8 ± 73,47	320,7 ± 67,8	0,068

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном
перечне ДЛО¹

Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе
и продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

Расширенный спектр применения,
включающий бронхиальную астму, хроническую
обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) либо их
сочетание у одного больного

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



1. Приказ Минздрава России № 1136-н/05 от 26.09.2005 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, которые относятся к льготным категориям препаратов».
http://www.gosmednadzor.ru/Voprosy/Nov1136n05_051045-0011.doc,
<http://www.gosmednadzor.ru/Voprosy/Nov11766279.63713-02579.doc>, составлен 28.09.2005

Регистрационный номер: П № 012312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:
ипратропия бромид – 20 мкг, фенотерол гидробромид – 30 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании
«Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1
тел: +7 (495) 411 78 01
факс: +7 (495) 411 78 02
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com

На правах рекламы

 Boehringer
Ingelheim

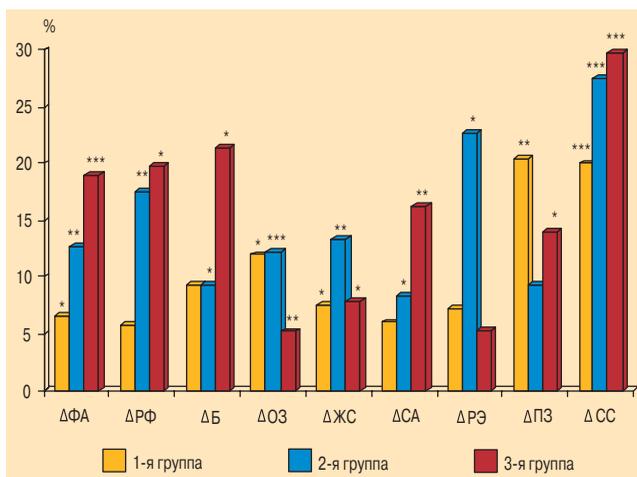


Рис. 1. Изменение качества жизни за 3 мес.
Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Изменение силы инспираторной и экспираторной мускулатуры

Как во 2-й, так и в 3-й группе за 3 мес. улучшились показатели инспираторной и экспираторной мускулатуры (рис. 2), сила инспираторной мускулатуры (P_i) в обеих группах увеличилась на 10 %, а в группе 2 сила экспираторной мускулатуры (P_e) повысилась на 20,0 %. В 1-й группе все показатели возросли на 7–10 %.

Изменение одышки по шкале MRC

В течение 3 мес. во всех группах снизились показатели одышки по шкале MRC (рис. 3). Особенно заметно значение уменьшилось в группе физической реабилитации — на 2,3 балла. Это входит в противоречие с функциональными показателями легких (рис. 4), так как наибольший рост показателей отмечается в группе с ДТР. $OФВ_1$ увеличился на $11,7 \pm 3,5$ %

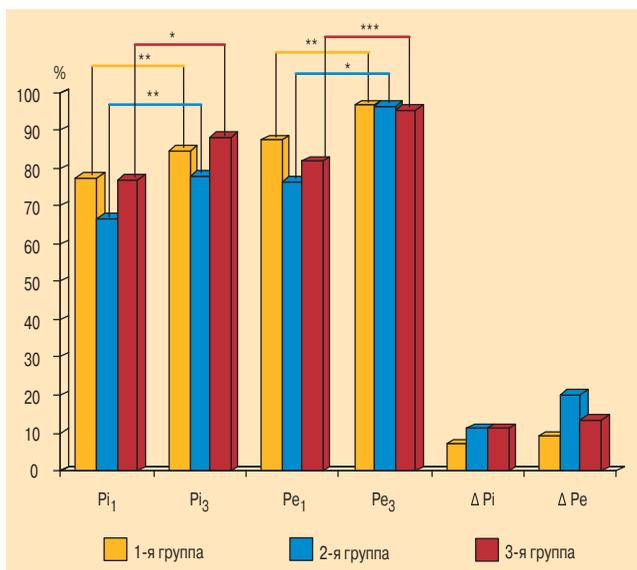


Рис. 2. Изменение силы инспираторной и экспираторной мускулатуры
Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. P_{i1} — P_i во время 1-го визита, P_{i3} — P_i во время 3-го визита, P_{e1} — P_e во время 1-го визита, P_{e3} — P_e во время 3-го визита.

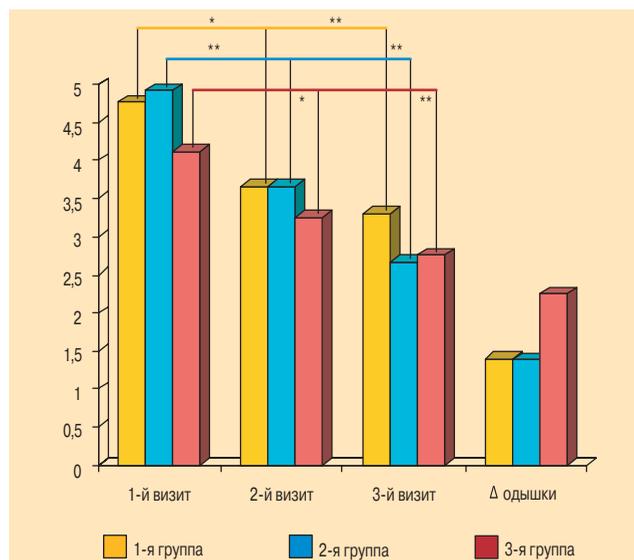


Рис. 3. Изменение одышки по шкале MRC
Примечание: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,0001$.

($p < 0,01$), ПСВ — на $10,8 \pm 2,7$ % ($p < 0,01$); в 3-й группе показатели $OФВ_1$ повысились на $8,4 \pm 1,6$ % ($p < 0,001$), ПСВ — на $5,7 \pm 3,9$ % ($p < 0,001$), в 1-й группе показатели функции легких увеличились на 4 %.

Изменение результатов теста с 6-минутной ходьбой

За 3 мес. во всех группах возросли показатели теста с 6-минутной ходьбой (рис. 5). Наиболее явное улучшение касается группы физической реабилитации, в которой результат теста увеличился на $87,0 \pm 15,7$ м ($p < 0,05$). В 1-й и 2-й группах показатели также значительно повысились (в 1-й группе на $30,0 \pm 10,5$ м при $p < 0,01$, во 2-й группе — на $62,4 \pm 5,8$ м при $p < 0,01$).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют об улучшении всех показателей в течение 3 мес., в особенности таких критериев качества жизни, как ФА и РФ. Значи-

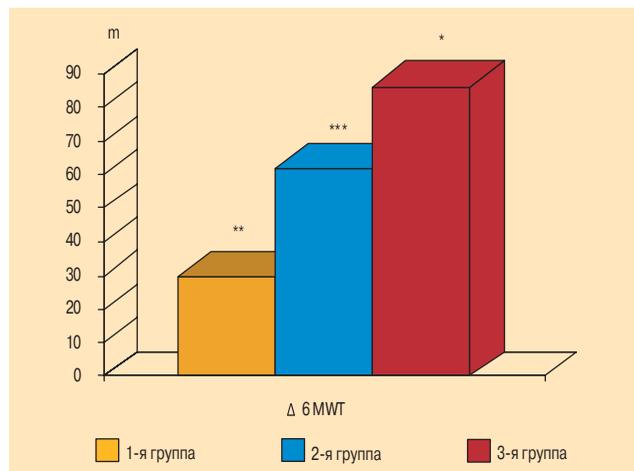


Рис. 4. Изменение функции легких за 3 мес.
Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

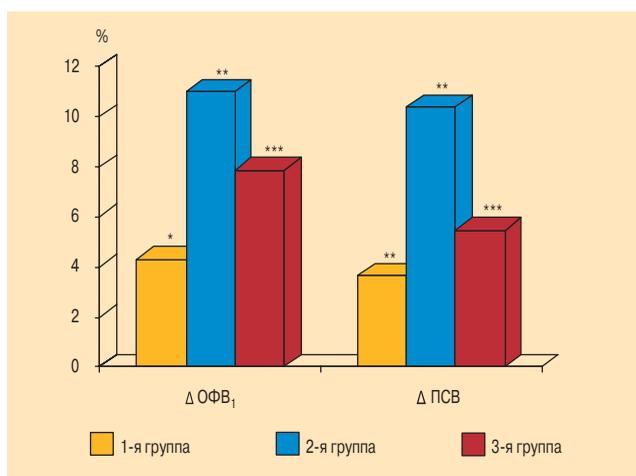


Рис. 5. Изменение результатов теста с 6-минутной ходьбой за 3 мес. Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

тельно увеличились показатели теста с 6-минутной ходьбой и силы инспираторных и экспираторных мышц. Наиболее высокие показатели, связанные с повышением толерантности к физической нагрузке, отмечены в группе физической реабилитации. Здесь, помимо традиционной терапии, проводилась интенсивная тренировка групп мышц верхних и нижних конечностей совместно с упражнениями, направленными на улучшение дыхательного цикла. Однако полученные данные показывают, что использование дыхательных тренажеров целесообразно, поскольку они улучшают как работу дыхательной мускулатуры, так и функциональные показатели (даже до более высокого уровня, чем в группе физической реабилитации).

Снижение значений одышки в группе физической реабилитации при более высоких функциональных показателях в группе, использовавшей дыхательные тренажеры, объясняется не улучшением функционального статуса легких, а тренированностью нижней группы мышц, в связи с чем пациенты стали затрачивать меньше усилий на физическую нагрузку.

Несомненно, большую роль во всех группах играет интенсивное наблюдение за больными в течение 3 мес.

Однако одним из важнейших факторов улучшения показателей во всех группах является правильный подбор терапии. Так, в 1-й группе больные дополнительно к традиционной терапии получили только Спирива, но не использовали тренажеры и методы физической тренировки, а показатели в данной группе улучшились. Это может свидетельствовать о том, что во 2-й и 3-й группах роль Спирива в повышении толерантности к физическим нагрузкам и улучшении функциональных показателей довольно велика, и данный препарат должен составлять основу лекарственной терапии при лечении ХОБЛ с использованием различных методов физической реабилитации.

В литературе имеются многочисленные данные в пользу улучшения толерантности к физической на-

грузке на фоне терапии Спирива. Подобные исследования, проведенные в г. Санкт-Петербурге [11], подтвердили повышение толерантности к физической нагрузке на фоне применения тиотропия бромида.

Заключение

Согласно рекомендациям АТО и ЕРО, а также нашим исследованиям, для лечения больных с ХОБЛ необходимо проведение адекватной терапии, направленной на сокращение воспалительных изменений в легких, бронхах и улучшение толерантности к физическим нагрузкам. Такой подход предполагает как медикаментозную терапию с применением тиотропия бромида, так и тренировку групп мышц нижних и верхних конечностей, позволяющую улучшить работу дыхательной мускулатуры.

Литература

1. American Thoracic Society / European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1390–1413.
2. Aliverti A., Stevenson N., Dellaca R.L. et al. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59: 210–216.
3. Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H. et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 269–275.
4. Wouters E.F.M., Schols A.M.J. Nutritional support in chronic respiratory diseases. *Pulm. Rehabil.* 2000; 5 (monograph. 13): 111–131.
5. Синопальников А.И. Тиотропия бромид — новый антихолинергический препарат длительного действия. *Рус. мед. журн.* 2003; 11 (22): 994–997.
6. Casaburi R., Briggs D.Jr., Donohue J. et al. Tiotropium bromide (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. *Life Sci.* 1995; 56: 853–859.
7. Casaburi R., Briggs D.Jr., Donohue J. et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. *Chest* 2000; 118: 1294–1302.
8. Dusser D., Bravo M.-L., Lacono P. Tiotropium reduced COPD exacerbation: the MISTRAL study. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 513s.
9. Lotters F., van Tol B., Kwakkel G., Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 570–577.
10. McConnell A.K., Romer L.M., Weiner P. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2004; 126: 405–411.
11. Комлев А.Д., Кузьев А.И., Кузнецова В.Е. и др. Опыт применения тиотропия бромид (Спирива) в течение 12 месяцев у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2006; 3: 107–113.

Поступила 16.08.07

© Мещерякова Н.Н., Белевский А.С., 2007
УДК 616.24-036.12-085.82.015.2:615.234