

А.Г.Чучалин¹, С.Н.Авдеев¹, А.В.Безлепо², В.А.Добрых³, В.А.Игнатъев⁴, И.В.Лещенко⁵, Т.И.Мартыненко⁶, Н.Н.Мещерякова¹, О.А.Суточникова¹, Е.И.Шмелев⁷, А.Н.Цой⁸, Б.А.Черняк⁹, А.В.Черняк¹

Применение альмитрина при хронической дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Открытое проспективное мультицентровое исследование

¹ НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва; ² Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва; ³ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск; ⁴ НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург; ⁵ Уральская государственная медицинская академия, Медицинское объединение "Новая больница", Екатеринбург; ⁶ Алтайский краевой пульмонологический центр, Барнаул; ⁷ Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва; ⁸ ММА им. И.М.Сеченова, ГКБ № 23 им. Медсантруд, Москва; ⁹ Иркутский институт усовершенствования врачей, Иркутск

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, A.V.Bezlepko, V.A.Dobrich, V.A.Ignatiev, I.V.Leshenko, T.I.Martinenko, N.N.Mesheriakova, O.A.Soutchnikova, E.I.Shmelev, A.N.Tsoi, B.A.Cherniak, A.V.Cherniak

Almitrine bismesylate treatment in patient with chronic obstructive pulmonary disease and moderate chronic respiratory failure.

Open prospective multicentre trial

Summary

The efficacy and safety of almitrine bismesylate treatment was assessed in COPD patients in 6-month open prospective multicentre trial. 77 COPD patients with moderate hypoxemia were included (males / females — 57 / 20, mean age 63.2 ± 9.7 years; mean FEV₁ 0.95 ± 0.38 L, mean PaO₂ 63.3 ± 5.4 mmHg, mean PaCO₂ 44.1 ± 7.3 mmHg). We used an intermittent regime of almitrine administration: 1 mg / kg / day, for 3 months, then a "window" of 1 month, and again active therapy for 2 months. Almitrine therapy resulted in improvement of PaO₂: rise after 1 month to 71.5 ± 10.6 mmHg, after 3 month — to 70.3 ± 8.3 mmHg, and after 6 month — to 72.5 ± 14.2 mmHg ($p < 0.001$). There was a significant fall in dyspnea during daily life activities (MRC score): from 3.5 ± 0.9 to 3.0 ± 0.9 (1 month), 2.8 ± 0.9 (3 month), 2.6 ± 0.7 (6 month) ($p < 0.001$). The distance during 6-minute walk test (6-MWT) increased from 334 ± 108 m to 371 ± 101 m (1 month), 377 ± 88 m (3 month), 398 ± 104 m (6 month) ($p < 0.001$). The levels of desaturation and Borg dyspnea score during 6-MWT significantly decreased (both $p < 0.001$). During almitrine treatment an improvement in almost all domains of SF-36 quality of life questionnaire was noted. 58 COPD patients completed the study. The most common adverse effects were parasthesia (6.4 %) and worsening of dyspnea (5 %), pulmonary artery pressure did not change during study. Conclusions: almitrine treatment in COPD patients with moderate hypoxemia resulted in improvement of arterial oxygenation, reduction of dyspnea during daily life activities and exercise, increase of physical capacity and improvement of health-related quality of life.

Резюме

Нами проведено открытое проспективное мультицентровое исследование по изучению эффективности альмитрина при хронической дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследование были включены 77 больных ХОБЛ (М / Ж — 57 / 20, средний возраст — 63,2 ± 9,7 лет; ОФВ₁ — 0,95 ± 0,38 л, РаО₂ — 63,3 ± 5,4 mmHg, РаСО₂ — 44,1 ± 7,3 mmHg). Терапия альмитрином осуществлялась по следующей схеме: 1 мг / кг / сут. в течение 3 мес., затем перерыв 1 мес. и вновь 2-месячный прием по той же схеме (всего 6 мес.). Терапия альмитрином привела к повышению РаО₂: через 1 мес. до 71,5 ± 10,6 mmHg, через 3 мес. — до 70,3 ± 8,3 mmHg, через 6 мес. — до 72,5 ± 14,2 mmHg ($p < 0.001$). Отмечено уменьшение одышки во время повседневной активности больных (шкала MRC): исходно — 3,5 ± 0,9, через 1 мес. — 3,0 ± 0,9, через 3 мес. — до 2,8 ± 0,9, через 6 мес. — до 2,6 ± 0,7 баллов ($p < 0,001$). Терапия альмитрином привела к приросту дистанции во время 6-минутного теста: исходно — 334 ± 108 м, через 1 мес. — 371 ± 101 м, через 3 мес. — 377 ± 88 м, через 6 мес. — 398 ± 104 м ($p < 0,001$). Было также отмечено снижение выраженности десатурации по данным пульсоксиметрии в конце нагрузочного теста ($p < 0.001$) и уменьшение выраженности одышки по шкале Борга после выполнения нагрузки ($p < 0,001$). Было выявлено достоверное улучшение практически всех критериев качества жизни больных ХОБЛ по шкале SF-36. По различным причинам из исследования выбыли 19 больных ХОБЛ. Среди побочных явлений наиболее часто встречались парестезии (6,4 %), усиление одышки (5 %), давление в легочной артерии практически не изменилось. Выводы: у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией альмитрин улучшает оксигенацию артериальной крови, уменьшает одышку во время повседневной активности и при физических нагрузках, повышает физическую работоспособность больных, улучшает качество жизни больных.

Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) является одним из наиболее частых и серьезных осложнений хронической обструктивной болезни

легких (ХОБЛ) [1]. Гипоксемия приводит к многочисленным неблагоприятным клиническим и физиологическим последствиям: диспноэ, снижению

толерантности к физическим нагрузкам, нарушению психоэмоциональной сферы, легочной гипертензии, легочному сердцу, нарушениям сердечного ритма, вторичному эритроцитозу, нарушению качества жизни больного [2]. Средства терапии ХДН ограничены, единственным эффективным препаратом, способным улучшить выживаемость больных ХОБЛ, является кислород [3, 4]. Однако положительные эффекты O_2 -терапии были показаны только при выраженной гипоксемии ($PaO_2 < 55$ мм рт. ст.), в то время как у больных с умеренной гипоксемией ($PaO_2 > 55$ мм рт. ст. и < 70 мм рт. ст.) кислород не имеет преимуществ перед плацебо [5], что вероятнее всего связано не с отсутствием положительного физиологического эффекта кислорода, а с другими факторами, такими как неудобство и обременительность O_2 -терапии и, следовательно, низкий комплаенс к ней [6].

Для проведения кислородотерапии в домашних условиях необходимы автономные источники кислорода — кислородные концентраторы. Но с учетом высокой стоимости данных аппаратов доступность кислородотерапии в домашних условиях для больных ХОБЛ в нашей стране крайне низка — фактически кислород на дому получают лишь 5 % от всех нуждающихся пациентов [7]. Поэтому использование лекарственных препаратов, способных улучшить статус оксигенации, может иметь большое значение в терапии больных ХДН и с экономических позиций.

Единственной альтернативой кислородотерапии у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией на сегодняшний день является фармакологический препарат альмитрин (Арманор®, "Servier"), в основе механизма действия препарата лежит нормализация вентиляционно-перфузионных отношений и увеличение альвеолярной вентиляции, вследствие чего происходит повышение PaO_2 на 5–10 мм рт. ст. [8–11]. Препарат удобен в применении (назначается в таблетированном виде в 2 приема). Эффективность альмитрина при ХДН у больных ХОБЛ была показана во многих крупных исследованиях, однако довольно часто назначение препарата сопровождалось развитием периферических нейропатий (до 14,5 %) [8]. Оказалось, что высокий риск побочных эффектов в ранних клинических исследованиях был связан с использованием высоких доз альмитрина (100–200 мг / сут. постоянно). Современные рекомендации по изменению схемы назначения альмитрина (использование меньших доз и месячных перерывов) позволили значительно уменьшить риск развития полинейропатий, сохранив при этом положительный эффект альмитрина на параметры газообмена [9–11].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности альмитрина у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией — влияние препарата на показатели газообмена, клинические симптомы, диспноэ, толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни, и оценка безопасности альмитрина.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные с ХОБЛ, наблюдавшиеся в 9 пульмонологических центрах 6 городов России (Москва, Хабаровск, Санкт-Петербург, Иркутск, Барнаул, Екатеринбург). Диагноз ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологических и функциональными методами диагностики [12]. От всех больных было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Все пациенты с ХОБЛ отвечали следующим критериям:

- возраст > 45 лет;
- стаж курения > 10 пачко-лет;
- $ОФВ_1 < 60$ % от должных значений (после теста с бронхолитиком);
- $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70$ % от должных значений (после теста с бронхолитиком);
- прирост $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитиков < 12 % (< 200 мл);
- $PaO_2 > 55$ мм рт. ст. и < 70 мм рт. ст. (в стабильных условиях, не ранее 4 нед. после обострения).

Критериями исключения из исследования являлись:

- наличие в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита;
- эозинофилия периферической крови > 600 кл./мм³;
- пациенты с застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- индекс массы тела (BMI) > 35 кг / м²;
- пациенты, получающие длительную кислородотерапию на дому;
- пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

Во время исследования разрешался прием β_2 -агонистов, антихолинергических препаратов, теофиллинов, таблетированных или ингаляционных кортикостероидов, коротких курсов антибиотиков, коротких курсов кислородотерапии (< 14 дней), вакцин. Запрещался прием респираторных стимуляторов (в т. ч. ацетозоламида), альмитрина в виде других форм (альмитрин плюс раубазин — Дуксил).

Дизайн исследования

Исследование имело проспективный, открытый не-сравнительный дизайн, длительность исследования составляла 7 мес.

После вводного периода (*run-in*) в течение 1 мес., необходимого для достижения периода стабильного течения заболевания и подтверждения комплаенса больных к уже проводимой терапии, больным назначался альмитрин (Арманор) в течение 6 мес. Терапия препаратом Арманор осуществлялась по следующей

Таблица 1
Шкала симптомов больных ХОБЛ

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Одышка		Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение	Одышка приводит к более медленной ходьбе, по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности	Одышка делает невозможным выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании
Кашель	Нет кашля	Легкий кашель (иногда, чаще утром)	Умеренный кашель (иногда, утром и вечером)	Выраженный кашель		
Продукция мокроты	Нет	Малая продукция мокроты (нормальное количество)	Умеренная продукция мокроты (т. е. > "нормы" < двойной "нормы")	Большая продукция мокроты (т. е. > двойной "нормы")		
Цвет мокроты	Бесцветная	Белая / серая	Светло-желтая	Темно-желтая / зеленая		

схеме: 1 мг / кг / сут., но не более 100 мг / с (1–2 таб. в сутки) в 2 приема, во время еды, в течение 3 мес., затем — перерыв 1 мес. и вновь 2-месячный прием по той же схеме.

В начале вводного периода (визит M_1) больных обследовали по следующей схеме: сбор анамнеза, осмотр, оценка клинических симптомов, рентгенография грудной клетки, электрокардиография, ФВД, газовый состав артериальной крови, рутинные биологические тесты. С момента назначения терапии (визит M_0) больные приходили на визит через 2 нед. (H_0), 1 мес. (M_1), 2 мес. (M_2), 3 мес. (M_3), 4 мес. (M_4), 6 мес. (M_6). Во время визитов больных проводилась оценка клинических симптомов, в т. ч. и одышки, газовый анализ артериальной крови, ФВД, тест с 6-минутной ходьбой, оценка качества жизни, измерение давления в легочной артерии, оценка осложнений терапии. При отсутствии клинически значимого прироста PaO_2 (т. е. на 5 мм рт. ст. и более) к 3-му мес. терапии исследователям предоставлялось право вывести больного из исследования.

Оценка клинических симптомов проводилась при помощи модифицированной шкалы симптомов ХОБЛ исходно, через 1, 2, 3, 4 и 6 мес. от начала терапии. Шкала симптомов была основана на взвешенной балльной оценке одышки, кашля, продукции мокроты и цвета мокроты (табл. 1) [13]. Модификация оригинальной шкалы связана с включением в шкалу оценки одышки по *Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale* [14].

Газовый состав артериальной крови определялся экспресс-методом на автоматических анализаторах исходно, через 3 мес. и 6 мес. от начала исследования. Забор крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем [15].

Исследование ФВД проводилось путем анализа кривой "поток–объем" исходно, через 3 мес. и 6 мес. от начала исследования. Измерения проводились в вертикальном сидячем положении больного с ис-

пользованием носового зажима. При анализе ФВД использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$), отношение $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ. Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанным по формулам Европейского Сообщества стали и угля [16].

Тест с 6-минутной ходьбой проводился в соответствии со стандартным протоколом исходно, через 2 нед., 1, 3 и 6 мес. от начала терапии [17]. Пациенты были проинструктированы о целях теста, им предлагалось ходить по измеренному коридору в собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 мин. Пациентам разрешалось останавливаться и отдыхать во время теста, однако они должны были возобновлять ходьбу, когда сочтут это возможным. Во время ходьбы разрешалось подбадривать пациентов фразами: "Все идет хорошо", "Продолжайте в том же темпе". Перед началом и в конце теста оценивалось диспноэ по шкале Борга (0–10 баллов:

Таблица 2
Исходные функциональные показатели больных ХОБЛ

Параметр	Mean \pm SD	Range
$ОФВ_1$, л	0,95 \pm 0,38	0,30–1,42
$ОФВ_1$, % долж.	33,2 \pm 12,0	11–58
ФЖЕЛ, л	2,11 \pm 0,70	0,7–3,6
ФЖЕЛ, % долж.	56,4 \pm 15,1	21–90
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	46,5 \pm 12,8	22,3–64,3
Диспноэ (MRC), баллы	3,5 \pm 0,9	2–5
6 MWT, м	334 \pm 108	66–570
PaO_2 , мм рт. ст.	63,3 \pm 5,4	56–70
$PaCO_2$, мм рт. ст.	44,1 \pm 7,3	34–67
pH	7,38 \pm 0,04	7,30–7,50
SpO_2 , %	91,2 \pm 3,2	82–93

Примечание: 6 MWT – тест с 6-минутной ходьбой.

0 — нет одышки, 10 — максимальная одышка) [18] и насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2). Пациенты должны были прекратить ходьбу при возникновении следующих симптомов: очень тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах и при снижении SpO_2 до 86 %.

Оценка качества жизни больных проводилась при помощи общего опросника SF-36 исходно, через 3 мес. и 6 мес. от начала терапии. Критериями оценки качества жизни являлись следующие критерии: физическая активность (ФА), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ), боль (Б), общее восприятие здоровья (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), психическое здоровье (ПЗ) [19].

Оценка давления в легочной артерии проводилась при помощи Доплер-Эхокардиографии исходно и через 6 мес. от начала терапии. Максимальное систолическое давление в легочной артерии (PAPs) измерялось в режиме постоянно-волнового доплера, по скорости струи трикуспидальной регургитации: $\text{PAPs} = \text{Pg}$ (транстрикуспидальный градиент) + RAP, где $\text{Pg} = 4V_{\text{max}}^2$ (скорость потока трикуспидальной регургитации), RAP — давление в правом предсердии [20].

Оценка осложнений проводилась на каждом визите больных. Особое внимание уделялось возникновению парестезий, усилению диспноэ, изменению веса больных, также оценивались изменения гематокрита и биохимических показателей (альбумин, креатинин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК).

Статистический анализ

Все численные данные были представлены как $\text{Mean} \pm \text{SD}$. Достоверность различий одноименных показателей определялась при помощи теста ANOVA и парного t-критерия Стьюдента. Различия счита-

лись статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов будет проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 7.0 "StatSoft, Inc."*.

Результаты исследования

В исследование были включены 77 больных ХОБЛ (57 мужчин, 20 женщин, средний возраст больных — $63,2 \pm 9,7$ лет, индекс массы тела — $23,9 \pm 4,3$ кг/м²). Длительность заболевания на момент включения в исследование составила $18,4 \pm 11,0$ лет, стаж курения — $31,3 \pm 17,2$ пачко-лет. В течение последнего года больные перенесли, в среднем, $2,4 \pm 0,9$ обострений основного заболевания. Все больные имели тяжелую и крайне тяжелую форму ХОБЛ по классификации GOLD (III и IV стадии), что отражали функциональные и газометрические показатели больных (табл. 2).

В течение времени исследования у больных ХОБЛ отмечалось улучшение газометрических показателей: показатель PaO_2 через 1 мес. терапии увеличился до $71,5 \pm 10,6$ мм рт. ст., через 3 мес. — до $70,3 \pm 8,3$ мм рт. ст., через 6 мес. — до $72,5 \pm 14,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). То есть значимые изменения показателя PaO_2 были достигнуты уже через 1 мес. приема Арманора, затем уровень PaO_2 практически не менялся. Повышение PaO_2 на 5 мм рт. ст. и более было отмечено у 48 (58 %) больных ХОБЛ. Динамика SpO_2 повторяла изменения PaO_2 : через 1 мес. — $92,6 \pm 2,9$ %, через 3 мес. — $92,7 \pm 3,6$ %, через 6 мес. — $93,0 \pm 3,1$ % ($p < 0,001$). Также в ходе исследования отмечено небольшое, но статистически значимое снижение PaCO_2 : через 1 мес. терапии — $43,6 \pm 6,5$ мм рт. ст., через 3 мес. — $41,9 \pm 5,2$ мм рт. ст., через 6 мес. — $42,3 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($p = 0,03$) (рис. 1). Изменений pH выявлено не было.

Значимое улучшение претерпела клиническая картина больных: общее количество баллов по модифицированной шкале симптомов ХОБЛ снизилось от $8,1 \pm 2,0$ (исходно) до $6,6 \pm 2,1$ (через 1 мес.), $6,1 \pm 2,2$ (через 3 мес.) и $5,5 \pm 1,9$ (через 6 мес.) баллов ($p < 0,001$). Достоверные положительные изменения были выявлены при оценке одышки во время повседневной активности больных (изменение по шкале MRC): через 1 мес. терапии — $3,0 \pm 0,9$ балла, через 3 мес. — до $2,8 \pm 0,9$ балла, через 6 мес. — до $2,6 \pm 0,7$ балла ($p < 0,001$) (рис. 2).

На фоне приема Арманора улучшилась толерантность больных к физическим нагрузкам, что нашло отражение в динамике пройденной дистанции во время 6-минутного теста: прирост дистанции был отмечен через 1 мес. (до 371 ± 101 м), и в дальнейшем оставался стабильным до конца исследования: через 3 мес. — 377 ± 88 м, через 6 мес. — 398 ± 104 м ($p < 0,001$) (рис. 3). Было также отмечено снижение выраженности десатурации по данным пульсоксиметрии в конце нагрузочного теста ($p < 0,001$) (рис. 4) и уменьшение выраженности одышки по шкале Борга после выполнения нагрузки ($p < 0,001$) (рис. 5).

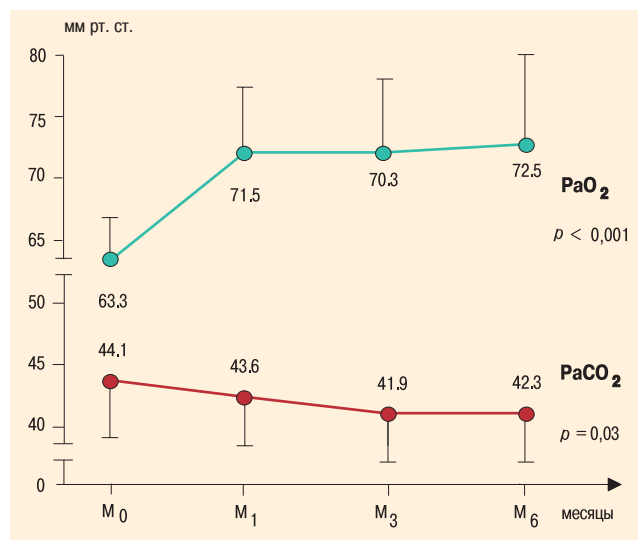


Рис. 1. Динамика показателей газов артериальной крови

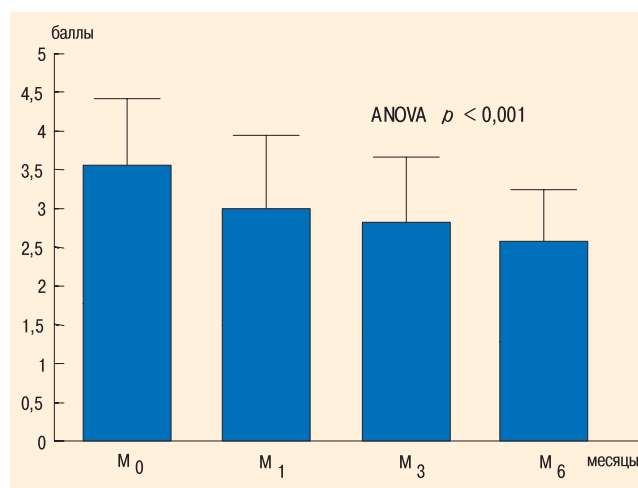


Рис. 2. Динамика диспноэ, оцененного по шкале MRC

При оценке качества жизни больных ХОБЛ по шкале SF-36 в течение периода исследования было выявлено достоверное улучшение практически всех доменов шкалы: "физическая активность" ($p = 0,002$), "роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности" ($p = 0,009$), "боль" ($p = 0,002$), "жизнеспособность" ($p = 0,004$), "социальная активность" ($p < 0,001$), "роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности" ($p = 0,01$), "психическое здоровье" ($p = 0,01$). Практически не изменилась лишь оценка "общего восприятия здоровья" (рис. 6).

В процессе исследования параметры ФВД также претерпели незначительные, но статистически достоверные изменения — отмечен прирост ОФВ₁ от $0,95 \pm 0,38$ до $1,06 \pm 0,41$ л ($p = 0,001$) и ФЖЕЛ — от $2,11 \pm 0,70$ до $2,39 \pm 0,72$ л ($p < 0,001$).

К концу периода наблюдения из исследования выбыли 19 больных ХОБЛ: умерли 3 пациента (во всех случаях причина смерти — острая дыхательная недостаточность; 2 больным проводилась искусственная вентиляция легких); отказались участвовать

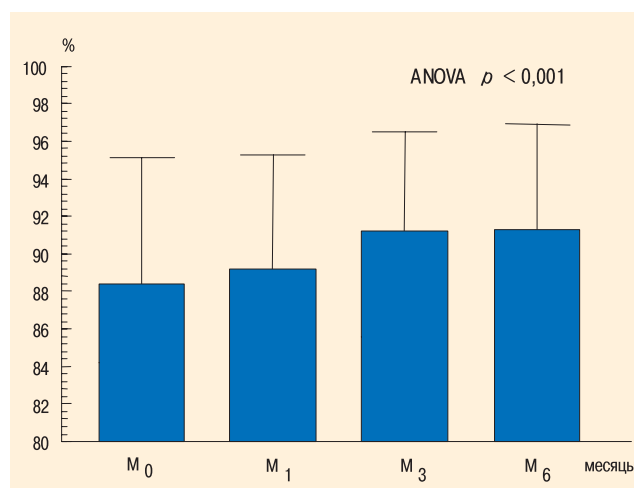


Рис. 4. Изменение SpO₂ в конце теста с 6-минутной ходьбой

в исследовании из-за развития побочных эффектов — 5 пациентов (парестезии — 1, головная боль — 1, усиление одышки — 2, тошнота — 1); из-за неэффективности терапии (т. е. прирост PaO₂ < 5 мм рт. ст.) — 8 больных; по другим причинам (неявка на очередной визит) — 3 больных. Среди побочных реакций терапии Арманором были отмечены следующие: парестезии ног — 5 пациентов; усиление одышки — 4; дискомфорт в области эпигастрия — 2; бессонница — 2; сонливость — 1; головная боль — 1, тошнота — 1; сердцебиение — 1; учащение мочеиспускания — 1 пациент.

На фоне приема препарата не было отмечено нарастания легочной гипертензии, систолическое давление в легочной артерии оставалось практически без изменений (исходно — 43 ± 10 мм рт. ст., через 6 мес. — 44 ± 11 мм рт. ст., $p = 0,665$) (данный показатель оценен у 36 больных). Кроме того, на фоне приема альмитрина не было отмечено значимых изменений веса больных, показателей гематокрита, электролитов и биохимических показателей крови.

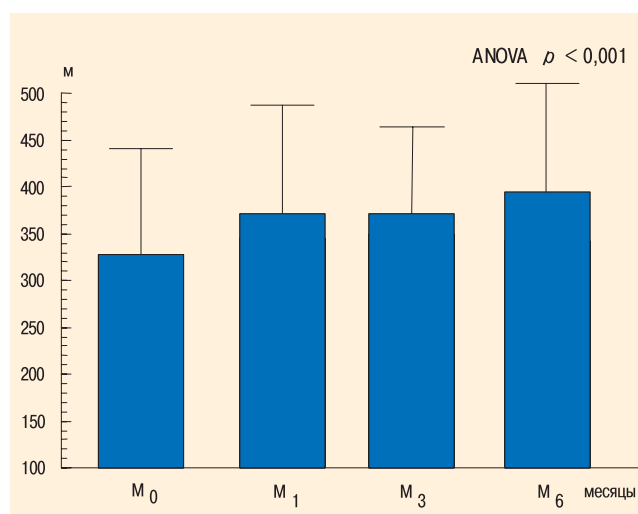


Рис. 3. Изменение дистанции, пройденной больными в тесте с 6-минутной ходьбой

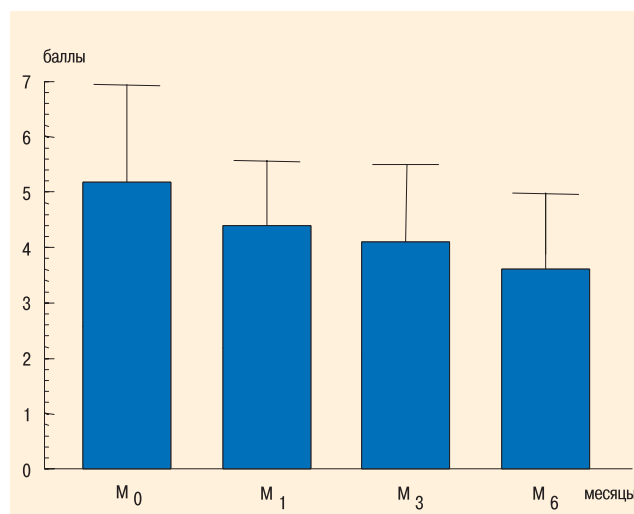
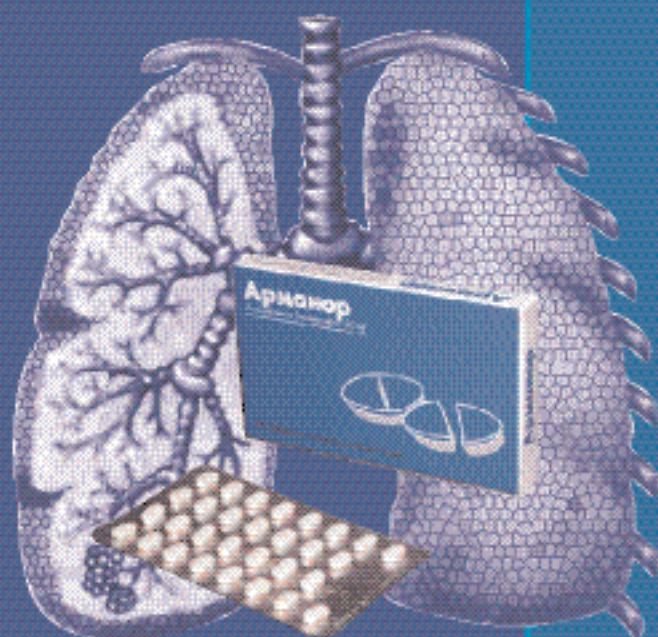


Рис. 5. Динамика диспноэ, оцененного по шкале Борга, в конце теста с 6-минутной ходьбой

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Арманор® альмитрин

Для пациентов с умеренной гипоксемией:
 $55 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2 < 70 \text{ мм рт. ст.}$
 $88\% < SaO_2 < 94\%$



- ✓ улучшение газового состава крови
- ✓ снижение частоты и тяжести эпизодов ночной десатурации
- ✓ уменьшение диспноэ и улучшение адаптации к физическим нагрузкам
- ✓ снижение числа обострений бронхиальной инфекции



Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (095)937-07-00 Факс: (095)937-07-01

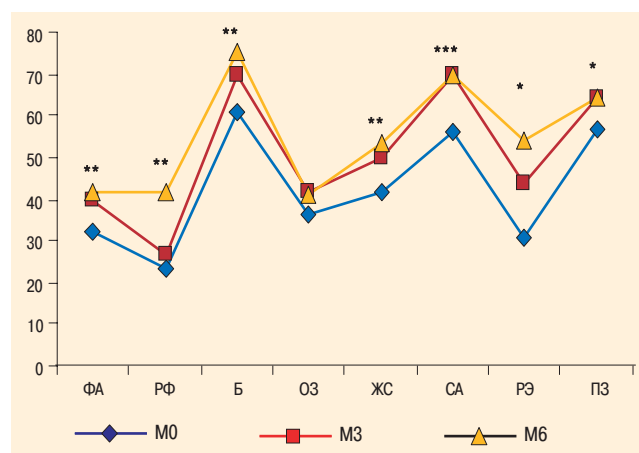


Рис. 6. Изменение качества жизни по шкале SF-36
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что терапия альмитрином в дозе 1 мг / кг / сут. по прерывистой схеме в течение 6 мес. приводит к значимому повышению PaO_2 у больных ХОБЛ — в среднем, на 9 мм рт. ст. Результаты, полученные в нашем исследовании, в целом созвучны данным других работ, например, в исследовании *Weitzenblum et al.* терапия альмитрином в течение 12 мес. по той же схеме, что и в нашем исследовании, приводила к приросту PaO_2 на 7 мм рт. ст. [9], а в исследовании *Gorecka et al.* — на 10 мм рт. ст. [11]. Если принять во внимание, что среднее ежегодное снижение показателя PaO_2 у больного ХОБЛ составляет около 2,5 мм рт. ст. [21], то можно предположить, что назначение Арманора может отсрочить назначение больным длительной кислородотерапии на 3–4 года. Изменение показателя $PaCO_2$, которое наблюдалось в нашем исследовании на фоне приема альмитрина, было хотя и статистически значимым, но относительно небольшим (снижение на 2 мм рт. ст.), поэтому вряд ли имеет какое либо клиническое значение.

Необходимо подчеркнуть, что положительный ответ на альмитрин со стороны показателей оксигенации наблюдается не у всех больных — в нашем исследовании повышение PaO_2 на 5 мм рт. ст. и более было отмечено у 58 % больных ХОБЛ. В исследовании *Weitzenblum et al.* доля "ответчиков", т. е. больных, у которых альмитрин приводил к улучшению оксигенации, составляла 60 % [9], что практически идентично нашим данным. Механизмы, лежащие в основе различных типов ответа на альмитрин у больных ХОБЛ, до конца не изучены, возможно, у ряда больных ХОБЛ с выраженной гиперинфляцией альмитрин не в состоянии увеличить вентиляцию в хорошо перфузируемых регионах легких [22]. Кроме того, ремоделирование легочных сосудов может препятствовать усилению альмитрин-индуцированной вазоконстрикции в плохо вентилируемых регионах легких [23].

В нашем исследовании было показано, что альмитрин не только улучшает параметры газообмена, но и приводит к клинически значимому снижению одышки во время повседневной активности и при физических нагрузках и к повышению физической работоспособности больных ХОБЛ. В ряде работ также был выявлен положительный эффект альмитрина на одышку и физическую работоспособность. В рандомизированном контролируемом исследовании *Bakran et al.*, включавшем в себя 40 больных ХОБЛ, было показано, что терапия альмитрином в течение 3 мес. приводила к уменьшению одышки, оцененной по визуальной аналоговой шкале, от 53 ± 15 мм до 38 ± 13 мм ($p < 0,002$) и увеличению дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой от 267 ± 66 м до 360 м ($p < 0,001$), в то время как данные параметры остались неизменными у больных группы плацебо [24]. Сходные данные были получены в крупном исследовании *Marsac et al.* (556 больных ХОБЛ): к концу 6-го мес. терапии альмитрином одышка уменьшилось от $3,9 \pm 1,1$ балла до $3,6 \pm 1,2$ балла (по 8-балльной шкале) ($p < 0,001$), а дистанция во время 6-минутной ходьбы увеличилась от 305 ± 117 м до 349 ± 138 м ($p < 0,001$) [25].

В нашем исследовании впервые было изучено влияние альмитрина на качество жизни больных ХОБЛ. Тестирование больных по опроснику SF-36 выявило исходное снижение большинства компонентов качества жизни, как отражающих физический статус (относительное исключение — показатель "боль"), так и психо-социальный статус (рис. 6). В целом профиль исходных показателей качества жизни больных ХОБЛ в нашем исследовании оказался очень похожим на профиль показателей больных ХОБЛ в недавно проведенном Российском мультицентровом исследовании ИКАР-ХОБЛ [26]. В некоторых исследованиях было показано, что качество жизни у тяжелых больных ХОБЛ с дыхательной недостаточностью значительно снижено, причем выраженность гипоксемии пропорциональна тяжести нарушения качества жизни больных [27, 28]. Длительная кислородотерапия позволяет значительно улучшить КЖ больных ХОБЛ [29, 30]. Поэтому, вероятнее всего, улучшение качества жизни больных ХОБЛ, достигнутое на фоне терапии альмитрином, является отражением коррекции гипоксемии, а также положительного влияния препарата на показатели одышки и физической работоспособности больных.

Несколько неожиданными являются данные проведенного исследования о положительном влиянии альмитрина на показатели ФВД — средний прирост ОФВ₁ составил 56 мл. Подобные результаты также были получены в некоторых контролируемых исследованиях: в работе *Voisin et al.* на фоне приема альмитрина наблюдалось достоверное улучшение показателей ОФВ₁ на 30 мл [8]. Однако, несмотря на выявленные статистически достоверные изменения функциональных показателей, вряд ли их можно рассматривать как клинически значимые, т. к. полу-

ченные изменения находятся в пределах естественной вариабельности данных показателей.

Среди побочных эффектов альмитрина наиболее частыми являются периферические нейропатии и усиление легочной гипертензии. Альмитрин-ассоциированная нейропатия характеризуется как дистальная гиперсенситивная сенсорная нейропатия, поражающая преимущественно нижние конечности и имеющая гистологические и электрофизиологические свойства аксонопатии [31]. В ранних работах при назначении высоких доз альмитрина (100–200 мг / сут. постоянно) нейропатии встречались довольно часто — до 14,5 % [8]. Сопоставление плазменных концентраций альмитрина и числа побочных эффектов показало, что нейропатии развиваются у больных с плазменной концентрацией препарата > 400 нг / мл. Использование меньших доз и месячного перерыва в схеме дозирования альмитрина позволило поддерживать плазменные концентрации препарата в пределах 150–300 нг / мл, в то же время наблюдалось значительное улучшение параметров газообмена, а неврологическое и электрофизиологическое исследование не выявили различий по числу развития полинейропатий у больных, получавших альмитрин или плацебо [9–11]. В нашем исследовании развитие парестезий было отмечено у 5 больных (6,4 %). Это доказывает, что при соблюдении рекомендованных в настоящее время схем назначения альмитрина периферическая нейропатия не является значимой клинической проблемой.

В проведенном нами исследовании не было отмечено нарастания легочной гипертензии на фоне терапии Арманором: систолическое давление в легочной артерии, измеренное при помощи Доплер-Эхокардиографии, практически не изменилось ($p = 0,665$). Два 12-месячных рандомизированных исследования, в которых для оценки давления в легочной артерии использовались инвазивные методики, также не подтвердили неблагоприятного влияния альмитрина на легочную гемодинамику у больных ХОБЛ [32, 33]. Отсутствие повышения ДЛА при одновременном усилении гипоксической вазоконстрикции под действием альмитрина объясняется, во-первых, селективностью такой вазоконстрикции и, во-вторых, положительным эффектом альмитрин-индуцированного повышения PaO_2 на легочную вазоконстрикцию [33].

Кроме умеренной дневной гипоксемии (PaO_2 56–70 мм рт. ст.), перспективным показанием к назначению альмитрина у больных ХОБЛ является ночная гипоксемия. По данным *Fletcher et al.*, до 27 % больных ХОБЛ с нормальными показателями оксигенации в дневное время имеют эпизоды десатурации во время сна [34]. Более того, по данным крупного ретроспективного исследования, эпизоды ночной десатурации являются фактором риска внезапной смерти у больных ХОБЛ [35]. *Connaughton et al.* в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали, что терапия альмитрином приводит

к снижению числа и общего времени эпизодов ночных десатураций [36]. В отдельных случаях терапия альмитрином может являться альтернативой длительной кислородотерапии, даже при выраженной гипоксемии, например, при низком комплаенсе больных к кислородотерапии или при недоступности источников O_2 по экономическим причинам.

Выводы

Альмитрин у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией оказывает следующее положительное воздействие:

- улучшает оксигенацию артериальной крови;
- уменьшает одышку во время повседневной активности и при физических нагрузках и повышает физическую работоспособность больных;
- улучшает качество жизни больных;
- является относительно безопасным препаратом.

Список участников исследования

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва: Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Суточникова О.А.; Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва: Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Владимиров Е.Б., Куклина Г.М.; ММА им. И.М.Сеченова, ГКБ № 23 им. Медсантруд, Москва: Цой А.Н., Галкина Е.М.; Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва: Безлепка А.В., Дмитриев Ю.К.; Уральская государственная медицинская академия, Медицинское объединение "Новая больница", Екатеринбург: Лещенко И.В., Медведский Е.А., Кривоногов А.В.; Иркутский институт усовершенствования врачей, Иркутск: Черняк Б.А., Краснова Ю.Н.; Алтайский краевой пульмонологический центр, Барнаул: Мартыненко Т.И., Маркин А.В.; НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург: Игнатьев В.А., Зарембо И.А., Карлова А.Н.; Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск: Добрых В.А. Статистическая обработка: Черняк А.В. Обработка опросников по качеству жизни: Мешерякова Н.Н.

Литература

1. Zielinski J. Causes of death in chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 240–243.
2. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. Чучалин А.Г. (ред.). Хронические обструктивные болезни легких. М.; ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб.; Невский Диалект 1998. 249–274.
3. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
4. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; i: 681–686.
5. Gorecka D., Gorzelak K., Sliwinski P. et al. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52: 674–679.
6. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1999; 54 (1): 61–66.

7. Chuchalin A.G., Avdeev S.N. Epidemiology and management of COPD in Russia. In: *Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P.* (eds.). Clinical management of stable COPD. Marcel Dekker., Inc. New York, 2002: 987–1006.
8. Voisin C., Howard P., Ansquer J.C. Almitrine bismesylate: a long-term placebo-controlled double-blind study in COAD — Vectarion International Multicentre Study Group. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23 (suppl. 11): 169s–182s.
9. Weitzenblum E., Arnaud F., Bignon J. et al. Administration sequentielle d'une nosologie reduite d'almitrine a des malades BPCO. Etude multicentrique controlée. *Rev. Mal. Respir.* 1992; 9: 455–463.
10. Bardsley P.A., Howard P., Tang O. et al. Sequential treatment with low dose almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1054–1061.
11. Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G. et al. Effects of almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate hypoxaemia: a multicentre, randomized double-blind, placebo-controlled study. *Respiration* 2003; 70: 275–283.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, 2001: 1–100. The 2003 report is available on www.goldcopd.com.
13. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998; 351: 773–780.
14. Mahler D., Weinberg D., Wells C., Feinstein A. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751–758.
15. Williams A.J. Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *Br. Med. J.* 1998; 317: 1213–1216.
16. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
17. Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.
18. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
19. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item shortform health survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; 30: 473–483.
20. Yock P.G., Popp R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657–662.
21. Zielinsky J., Tobiasz M., Hawrylkiewicz I. et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. A 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113: 65–70.
22. Castaing Y., Manier G., Varena N., Guenard H. Almitrine orale et distribution des rapports VA/Q dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Bull. Eur. Physiol. Respir.* 1981; 17: 917–932.
23. Melot C., Naeije R., Rothschild T. et al. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. *Chest* 1983; 83: 528–533.
24. Bakran I., Vrhovac B., Stangl B. et al. Double-blind placebo controlled clinical trial of almitrine bismesylate in patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38: 249–253.
25. Marsac J. The assessment of almitrine bismesylate in the long-term treatment of chronic obstructive bronchitis. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1986; 146: 685–693.
26. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А. и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового исследования "ИКАР-ХОБЛ". *Пульмонология* 2005; 1: 93–102.
27. Grant I., Prigatano G.P., Heaton R.K. et al. Progressive neuropsychological impairment and hypoxaemia. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1987; 44: 999–1006.
28. Okubadejo A.A., Jones P.W., Wedzicha J.A. Quality of life in patients with COPD and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996; 51: 44–47.
29. Dilworth J.P., Higgs C.M.B., Jones P.A., White R.J. Acceptability of oxygen concentrators: the patient's view. *Br. J. Gen. Pract.* 1990; 40: 415–417.
30. Okubadejo A.A., Paul E.A., Jones P.W., Wedzicha J.A. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia? *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2335–2339.
31. Howard P. Hypoxia, almitrine, and peripheral neuropathy. *Thorax* 1989; 44: 247–250.
32. Prefaut C., Bourgouin-Karaoini D., Ramonatxo M. et al. A one year double blind follow-up of blood gas tensions and haemodynamics in almitrine bismesylate therapy. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 41–50.
33. Weitzenblum E., Schrijen F., Apprill M. et al. One year treatment with almitrine improves hypoxaemia but does not increase pulmonary artery pressure in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 1215–1222.
34. Fletcher E.C., Miller J., Divine G.W. et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions about 60 mm Hg. *Chest* 1987; 92: 604–608.
35. Fletcher E.C., Luckett R.A., Goodnight-White S.A. et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1070–1076.
36. Connaughton J.J., Douglas N.J., Morgan A.D. Almitrine improves oxygenation when both awake and asleep in patients with hypoxia and carbon dioxide retention caused by chronic bronchitis and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 206–210.

Поступила 25.04.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.24-036.12-06+616.24-008.46-085.23