

Я.Н.Шойхет, Т.В.Беднаржевская, И.В.Бахарева, В.И.Чурсина

ДИНАМИКА СРЕДНЕГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Алтайский государственный медицинский университет;
Алтайская краевая клиническая больница; Алтайский диагностический центр, Барнаул

**DYNAMICS OF MEAN PULMONARY ARTERY PRESSURE AND LUNG FUNCTION PARAMETERS
IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS TREATED WITH DIFFERENT DRUGS**

Ya.N.Shoikhet, T.V.Bednarzhevskaya, I.V.Bakhareva, V.I.Chursina

Summary

The mean pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography and lung function were studied in 131 bronchial asthma patients. Nifedipine, phenoterol and ipratropium bromide in acute tests effectively decreased the pulmonary artery pressure. Two-week treatment with nebulized ipratropium bromide and phenoterol also decreased the pulmonary artery pressure and improved the lung function parameters. The influence of the drugs on the mean pulmonary artery pressure in the asthma patients depended on a portion of the residual volume in the total lung capacity and the peak expiratory flow rate.

Резюме

Проведено исследование среднего давления в легочной артерии по данным эходоплерокардиографии и функции внешнего дыхания у 131 больного с бронхиальной астмой (БА). В "остром опыте" Нифедипин, фенотерол и ипратропиум бромид эффективно снижают давление в легочной артерии. Двухнедельное использование ипратропиума бромида и фенотерола в виде небулизируемого раствора снижает давление в легочной артерии, улучшает показатели функции внешнего дыхания. Эффективность воздействия препаратов на среднее давление в легочной артерии у больных БА определяется долей остаточного объема в общей емкости легких и пиковой скоростью выдоха.

В настоящее время отмечена тенденция роста числа больных бронхиальной астмой (БА) [1]. Одновременно наблюдается рост удельного веса пациентов с БА, первично признанных инвалидами, среди всех инвалидов с болезнями органов дыхания [2]. Причины инвалидизации — это и нарастание клинически тяжелых форм, и увеличение числа лиц с осложнениями в виде присоединения хронического легочного сердца. В предыдущие годы исследователи отрицали возможность развития легочной гипертензии с нарушением функции кровообращения у больных БА. Однако 20-летний опыт наблюдения показал, что рецидивирующая гипоксемия приводит к развитию легочной гипертензии, а затем и хронического легочного сердца у пациентов с БА [3]. В литературе имеются сведения об эффективности воздействия антагонистов кальция и бронхолитиков на гемодинамику малого круга [4, 5, 6]. Тем не менее рекомендаций по применению конкретных лекарственных препаратов для снижения давления в легочной артерии нет.

Цель исследования — оценить влияние препаратов различного механизма действия на легочную ги-

пертензию и функцию внешнего дыхания у больных БА, изучить возможность прогнозирования снижения давления в легочной артерии в зависимости от показателей функции внешнего дыхания (ФВД).

Материалы и методы

Под наблюдением находился 131 больной БА различной степени тяжести. Всем пациентам проводилось исследование ФВД на аппарате *Masterlab* фирмы "Jaeger". Измерялись и анализировались такие показатели как общее сопротивление легких (R_{tot}), общая емкость легких (TLC), функциональная остаточная емкость легких (FRC), остаточный объем легких (RV), доля остаточного объема в общей емкости легких (RV/TLC), процентное отношение абсолютных цифр остаточного объема к абсолютному показателю общей емкости легких (RV/TLC), резервный объем выдоха (ERV), жизненная емкость легких по вдоху (VC in), форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1-ю с (FEV_1), индекс Тиффно (FEV_1/VC), средняя макси-

мальная скорость выдоха (ММЕФ), максимальная объемная скорость выдоха (PEF), максимальный поток выдоха на уровне 25 %, 50 %, 75 % жизненной емкости легких ($FEV_{25, 50, 75}$), доля остаточного объема в функциональной остаточной емкости легких (RV/FRC), доля объема форсированного выдоха за 1-ю с в форсированной жизненной емкости легких (FEV_1/FVC). Использовались данные, выраженные в процентах от должной величины для каждого конкретного больного, скорректированные к условиям BTPS. Показатели $\%RV/TLC$, RV/FRC и FEV_1/FVC — это процентное отношение абсолютных величин, полученных в результате измерения ФВД у больных БА. При проведении доплерэхокардиографии (ЭхоДКГ) определялось время ускорения кровотока (ВУК — в м/с), общее легочное сопротивление (ОЛС — в дин/с/см^5), удельное легочное сопротивление (УЛС — в $\text{дин/с/см}^5/\text{м}^2$), среднее давление в легочной артерии (ДЛА — в мм рт. ст.), отрицательная разница ДЛА до и после "острого опыта" ($\Delta\text{ДЛА}$ — в мм рт. ст.). Показатели рассчитывались по формуле *Maham G.* [7]. Вариантом нормы ВУК было $134,4 \pm 1,8$ м/с, ДЛА — $11,3 \pm 0,7$ мм рт. ст., ОЛС — $35,1 \pm 5,8$ дин/с/см^5 , УЛС — $74,4 \pm 17,9$ $\text{дин/с/см}^5/\text{м}^2$, рассчитанные при проведении ЭхоДКГ у 21 здорового добровольца.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики при помощи пакета прикладных программ *Microsoft Excel*. Определяли среднее арифметическое значение переменной (M) и стандартную ошибку средней величины (m). Достоверность различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента (p), при наличии более 2 групп применяли поправку Бонферрони [8]. Для подтверждения тесноты связи рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r) и корреляционное отношение (η) для измерения тесноты связи в случаях криволинейной регрессии [9].

Результаты и обсуждение

Все пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от применения лекарственного препарата. В 1-й группе для проведения "острого опыта" использовали ипратропиум бромид, во 2-й — фенотерол, в 3-й — Нифедипин.

В 1-ю группу вошли 96 больных: 17 мужчин (17,7 %) и 79 женщин (82,3 %). БА легкой степени тяжести была диагностирована у 18 пациентов (19 %), средней степени тяжести — у 49 (51 %), тяжелой — у 29 человек (30 %). Базисную терапию (гормоны в таблетках или в ингаляционной форме) получали 41 больной (42,7 % пациентов). Обострение течения БА было признано у 35 больных (36 %). По данным ЭКГ, признаки хронического легочного сердца в виде блокады правой ножки пучка Гиса и нагрузки на правое предсердие (и/или правый желудочек) были зафиксированы у 9 пациентов (9,4 %). Во 2-й группе, состоящей из 27 пациентов

(15 женщин — 55 %, 12 мужчин — 45 %), БА легкой степени тяжести была у 5 пациентов (18,5 %), средней — у 14 (51,8 %), тяжелой — у 8 (29,7 %). Базисную терапию получали 14 человек (51,8 %). У 15 больных (55,5 %) состояние расценивалось как обострение. Изменения по ЭКГ были у 2 пациентов (7,4 %). В 3-ю группу входили 8 пациентов: 7 женщин (87,5 %) и 1 мужчина (12,5 %). Больных с легкой степенью тяжести БА не было, астма средней степени тяжести диагностировалась у 5 человек (62,5 %), тяжелой степени — у 3 (37,5 %). Базисную терапию до начала обследования получали 3 пациента (37,5 %). Обострение было у 4 больных (50 %). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, по данным ЭКГ, была у 1 пациента (12,5 %). Таким образом, группы были сопоставимы по полу, тяжести заболевания, проценту пациентов, получавших базисную терапию, имевших изменения по ЭКГ.

Всем больным 1-й группы проводили исследование ФВД и ЭхоДКГ с измерением ДЛА до и после ингаляции 40 мкг ипратропиума бромида (Атровента). Показатели легочной гемодинамики представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном (на 23,3 %) снижении ДЛА при одновременном уменьшении на 41 % ОЛС и УЛС. Пациенты с исходно нормальными цифрами ДЛА (17 человек — 17,7 %) реагировали на Атровент умеренно: разница ДЛА составляла $1,4 \pm 0,8$ мм рт. ст. У пациентов с уровнем среднего ДЛА больше 12,0 мм рт. ст. $\Delta\text{ДЛА}$ равнялась $4,5 \pm 0,4$ мм рт. ст. В целом по группе снижение ДЛА составляло $3,8 \pm 0,4$ мм рт. ст. Одновременно с влиянием Атровента на ДЛА оценивалась эффективность его воздействия на показатель пиковой скорости выдоха (ПСВ). ПСВ до пробы составляла $260,7 \pm 11,2$ мл, после — $306,8 \pm 11,1$ мл ($p = 0,04$).

Таким образом, в "остром опыте" Атровент эффективно снижал среднее ДЛА, ОЛС и УЛС, одновременно увеличивая ПСВ на 15 %.

Вычисление коэффициента корреляции Пирсона между $\Delta\text{ДЛА}$ и показателями ФВД 1-й группе пока-

Таблица 1

Показатели легочной гемодинамики до и после ингаляции Атровента

Показатели	До пробы		После пробы		$P <$
	M	m	M	m	
ВУК	112,5	1,9	124,1	1,6	0,03
ОЛС	144,0	9,8	84,5	5,2	0,001
УЛС	264,2	18,0	151,7	8,4	0,001
ДЛА	18,9	1,1	14,5	0,7	0,01

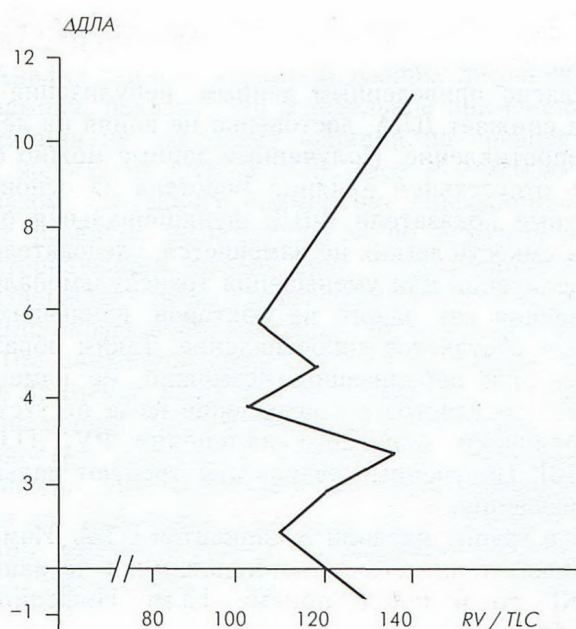


Рис. 1. Криволинейная корреляция

зало, что ни один показатель ФВД не имел достоверно значимую корреляцию с Δ ДЛА. С учетом наличия криволинейной регрессии между некоторыми показателями ФВД и ДЛА было вычислено корреляционное отношение. На рис. 1 представлен пример криволинейной зависимости между Δ ДЛА и RV/TLC .

Достоверными являлись корреляционные отношения между Δ ДЛА и RV/TLC ($\eta = 0,42$), RV ($\eta = 0,34$), VC_{in} ($\eta = -0,35$), FVC ($\eta = -0,34$), ERV ($\eta = -0,31$), FRC ($\eta = 0,31$) и FEV_1/VC ($\eta = -0,28$). Теснота связи между Δ ДЛА и скоростными показателями подтверждалась достоверным корреляционным отношением с PEF ($\eta = -0,32$), FEV_{25} ($\eta = -0,31$), FEV_1 ($\eta = -0,28$), FEV_{50} ($\eta = -0,29$) и $MMEF$ ($\eta = -0,28$). С учетом выраженности корреляционного отношения снижение ДЛА под влиянием Атровента наиболее сильно зависит от доли остаточного объема в общей емкости легких ($\eta = 0,42$, чем больше доля остаточного объема в общей емкости легких, тем больше снижается ДЛА) и ПСВ ($\eta = 0,32$, чем выше показатель, тем менее выражено снижение).

Было оценено курсовое применение Атровента у 10 больных БА. В период госпитализации в пульмонологическом отделении в течение 2 нед. к базисной терапии кортикостероидами и β_2 -агонистами при возникающей необходимости пациенты дополнительно получали Атровент при помощи небулайзера в дозе 1 мл (250 мкг) 3 раза в день. Показатели легочной гемодинамики и ФВД (за исключением TLC) после лечения достоверно отличались от таковых при поступлении (табл. 2).

Следовательно, лечение больных БА в стационаре в течение 2 нед. с применением в качестве дополнительной терапии небулизации Атровента приводит к положительной динамике показателей ФВД, снижа-

ет среднее ДЛА, общее и периферическое легочное сопротивление.

Во 2-й группе исследование ФВД, ЭхоДКГ проводили до и после ингаляции 200 мкг фенотерола (Беротека). Показатели легочной гемодинамики у этой группы больных представлены в табл. 3.

Применение Беротека в "остром опыте" снижало ДЛА на 20 % при одновременном ускорении времени кровотока и отсутствии реакции ОЛС и УЛС. У 2 больных с исходно нормальным ДЛА снижение составляло $2,4 \pm 1,9$ мм рт. ст. При повышенном среднем ДЛА Беротек снижал исходный показатель на $4,6 \pm 0,9$ мм рт. ст. ПСВ у обследованных больных после ингаляции Беротека возрастала на 40 % и была $390,9 \pm 36,8$ мл.

Достоверная корреляция отмечалась по возрастной между Δ ДЛА и FRC , RV , TLC , RV/TLC , RV/FRC и VC_{in} . Корреляционное отношение показывало наиболее тесную достоверную связь между ДЛА и R_{tot} ($\eta = -0,95$), PEF ($\eta = -0,9$), FVC ($\eta = -0,81$),

Таблица 2

Статистически достоверные изменения показателей легочной гемодинамики и ФВД у больных БА, проходивших лечение с небулизацией Атровента

Показатели	До лечения		После лечения		P<
	M	m	M	$\pm m$	
ВУК	99,6	2,8	105,5	4,2	0,04
ОЛС	278,7	14,6	237,5	20,1	0,04
УЛС	483,9	28,2	426,3	35,1	0,04
ДЛА	25,6	1,1	23,0	1,2	0,04
R_{tot}	215,5	34,2	124,6	17,4	0,01
RV	166,0	20,0	128,0	12,5	0,04
RV/TLC	49,8	3,8	40,0	3,1	0,04
%RV / TLC	142,5	9,8	116,9	7,6	0,04
FRC	127,8	9,2	111,6	10,0	0,04
VC_{in}	81,3	5,3	96,2	3,7	0,03
FVC	84,3	3,0	103,9	4,4	0,04
FEV_1	63,3	5,1	93,5	5,1	0,001
FEV_1/VC	81,0	5,5	97,6	2,1	0,03
MMEF	29,7	4,8	56,3	5,3	0,001
PEF	62,4	5,4	92,1	5,9	0,001
FEV_{25}	38,8	4,4	72,8	6,5	0,001
FEV_{50}	27,8	4,4	54,8	4,9	0,001
FEV_{75}	29,1	5,0	56,0	5,9	0,001
RV/FRC	81,9	4,1	73,1	4,2	0,02
FEV_1/FVC	63,8	2,6	74,4	1,4	0,002

Таблица 3

Показатели легочной гемодинамики до и после ингаляции Беротека

Показатели	До пробы		После пробы		P<
	M	m	M	m	
ВУК	108,6	3,0	118,3	2,6	< 0,03
ОЛС	189,5	22,2	166,2	17,3	> 0,05
УЛС	353,0	40,4	338,7	36,9	> 0,05
ДЛА	21,2	1,3	16,8	1,0	< 0,03

FEV₁ ($\eta = -0,78$), FRC и RV/TLC ($\eta = 0,76$). Таким образом, с учетом выраженности корреляционного отношения снижение ДЛА под влиянием Беротека наиболее сильно зависит от ОЛС, ПСВ (среди скоростных показателей) и доли остаточного объема в общей емкости легких (среди емкостных).

Проводилось исследование воздействия Беротека, вводимого при небулизации, на 9 больных БА, получающих стационарное лечение. Беротек вводили 3 раза в день по 1,0 мл (1 мг) в течение 2 нед. Показатели ФВД, статистически значимо изменяющиеся под воздействием лечения, и легочной гемодинамики приведены в табл. 4. ОЛС, УЛС и TLC, RV/TLC,

Таблица 4

Статистически достоверные изменения показателей легочной гемодинамики и ФВД у больных БА, проходивших лечение с курсом небулизации Беротека

Показатели	До лечения		После лечения		P<
	M	m	M	m	
ВУК	94,4	3,9	106,3	4,7	0,03
ДЛА	26,5	1,3	22,8	1,9	0,04
R tot	195,2	30,2	124,0	21,1	0,03
VC in	86,6	6,5	97,1	7,4	0,04
FVC	79,8	10,1	102,2	11,3	0,04
FEV ₁	63,0	8,5	90,6	10,6	0,04
FEV ₁ / VC	71,5	6,8	92,2	7,2	0,04
ММЕФ	39,7	7,6	67,5	9,0	0,001
PEF	65,3	10,1	80,7	11,9	0,04
FEF ₂₅	44,8	10,7	72,2	12,7	0,02
FEF ₅₀	32,0	6,7	62,7	10,0	0,001
FEF ₇₅	31,1	5,6	60,1	6,8	0,001
FEV ₁ / FVC	63,9	3,4	73,8	3,5	0,02

%RV/TLC, FRC, ERV, RV/FRC изменялись статистически не значимо.

Согласно приведенным данным, небулизация Беротека снижает ДЛА, достоверно не влияя на легочное сопротивление. Полученные данные можно объяснить отсутствием влияния Беротека на основные емкостные показатели ФВД: функциональная остаточная емкость легких не изменяется, следовательно, нет увеличения или уменьшения транспульмонального давления как одного из факторов, влияющих на легочное сосудистое сопротивление. Таким образом, Беротек при небулизации, возможно, не изменяет легочное сосудистое сопротивление из-за отсутствия статистически значимого изменения RV, TLC и FRC [10]. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

В 3-ю группу входили 8 пациентов с БА. Измерялись показатели легочной гемодинамики по данным ЭхоДКГ до и после приема 10 мг Нифедипина (табл. 5).

Нифедипин в "остром опыте" эффективно снижал ДЛА (в среднем на 30 %), ОЛС (на 38 %), УЛС (на 40 %), увеличивая ВУК на 10 %. ПСВ, измеренная у больных этой группы до и после "острого опыта", статистически значимо не изменялась. Больных с исходно нормальным ДЛА в этой группе не было. В среднем ДЛА составляла $5,8 \pm 2,4$ мм рт. ст. Системное артериальное давление снижалось не более чем на 10 мм рт. ст.

Статистически значимая корреляция была между ДЛА и RV/TLC, FRC, RV/FRC, VC in (по возрасту). Корреляционное отношение показало достоверность связи между ДЛА и FEV₁, FVC и PEF.

Таким образом, применение Нифедипина в "остром опыте" эффективно снижает среднее ДЛА. Выраженность снижения зависит от доли остаточного объема в общей емкости легких, FEV₁ и ПСВ (с учетом возрастания корреляционного отношения).

Больным этой группы был рекомендован прием Нифедипина в дозе 10 мг 3 раза в день одновременно с базисной терапией кортикостероидами и β_2 -агонистами по требованию в течение 2 нед. Далее про-

Таблица 5

Показатели легочной гемодинамики до и после Нифедипина

Показатели	До пробы		После пробы		P<
	M	m	M	m	
ВУК	109,3	5,2	122,9	8,2	0,04
ОЛС	155,3	27,5	94,8	16,7	0,04
УЛС	283,5	41,0	164,9	35,1	0,001
ДЛА	19,8	1,4	14,0	2,1	0,01

водилось контрольное обследование. Изменение показателей ФВД было статистически не значимым.

Анализ данных, характеризующих легочную гемодинамику, показал, что 2-недельное применение Нифедипина не оказывает влияния на среднее ДЛА, так же как на ОЛС и УЛС (все $P > 0,05$). Таким образом, длительное применение Нифедипина вызывает развитие резистентности по показателям, характеризующим малый круг кровообращения, что подтверждает ранее проведенные исследования [9].

Для определения наиболее эффективного препарата (по снижению среднего ДЛА в "остром опыте") был применен коэффициент Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверного отличия между эффективностью Атровента, Беротека и Нифедипина не выявлено. При курсовом применении влияние Беротека на ДЛА более выражено, но Атровент с одинаковой эффективностью достоверно снижает как ДЛА, так и ОЛС, и УЛС.

Выводы

1. У больных БА в "остром опыте" Атровент, Нифедипин и Беротек эффективно снижают ДЛА.
2. При 2-недельном стационарном лечении применение Беротека и Атровента при небулизации достоверно снижает ДЛА, 2-недельное применение Нифедипина не влияет на ДЛА.
3. Курсовое 2-недельное применение Атровента в виде небулизируемого раствора наиболее эффектив-

но, по сравнению с Беротеком, влияет на показатели ФВД — положительная динамика не только по скоростным, но и емкостным показателям.

4. Эффективность воздействия препаратов на ДЛА определяется долей остаточного объема в общей емкости легких (прямая зависимость), ПСВ (обратная зависимость).

ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 г. Здравоохран. Рос. Федерации 2002; 4: 53.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.
3. Calverley P.M., Catterall J.R., Shapiro C., Douglas N.J. Cor pulmonale in asthma. Br. J. Dis. Chest 1983; 7: 303–307.
4. Кириллов М.М., Шаповалова Т.Г., Рябова А.Ю. и др. Влияние теопэка и сальтоса на показатели кардиореспираторной системы при бронхиальной астме. Клин. мед. 1999; 11: 37–39.
5. Mokherjee S., Ashutosh K., Dunskey M. et al. Nifedipin in chronic cor pulmonale: acute and relatively long-term effects. Clin. Pharmacol. Ther. 1988; 44: (3): 289–296.
6. Vic-Mo H., Halvorsen F.J., Thorsen E. Walde N.H., Rosland G.A. Improved cardiac performance by salbutamol, a selective β_2 -agonist, in chronic cor pulmonale. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987; 2: 129–134.
7. Maham G., Dabestani F., Gardin J. Circulation 1983; 68 (Suppl. III): 367.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика; 1999.
9. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Л.: Медицина; 1964.
10. Гринпи А.М. Патофизиология легких: пер. с англ. М.: Бином; 1997.

Поступила 14.01.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ., 2004

УДК 616.248-08

Л.Г.Ленская¹, Л.М.Огородова², М.В.Малаховская², О.С.Кобякова²

АНАЛИЗ ПРЯМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ Томская областная клиническая больница;

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск

PHARMACOEPIDEMOLOGICAL STUDY OF DIRECT MEDICAL EXPENDITURE BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS OF TOMSK REGION

L.G.Lenskaya, L.M.Ogorodova, M.V.Malakhovskaya, O.S.Kobyakova

Summary

The aim of this pharmacoepidemiological study was to assess direct medical expenditure in bronchial asthma patients of Tomsk region. This study involved 394 patients with different severity of asthma. The main marker of efficacy was asthma control levels according to E.Bateman's criteria.

Results demonstrated that majority of the patients (86.1 %) had not achieved the asthma control with E. Bateman's criteria. Structures of direct medical expenses were different in patients with controlled and uncontrolled asthma. Personal expenditure for basic therapy predominated in patients with controlled asthma and state expenditure for expensive medical care (emergency, hospitalization) prevailed in patients with