

А.С.Белевский

## ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ. ВЛИЯНИЕ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), согласно основополагающим международным документам, посвященным этой патологии [1], характеризуется рядом патологических процессов, которые в конечном итоге приводят к снижению скорости воздушного потока. Клинически ограничение скорости воздушного потока проявляется в одышке, постепенно прогрессирующей и приводящей пациента к инвалидности.

Основными мероприятиями при лечении ХОБЛ являются бронхолитическая терапия и применение препаратов, способных воздействовать на воспалительный процесс. Считается, что такой подход способен улучшить функцию легких, а в долгосрочном плане затормозить падение скорости воздушного потока [1]. Тем не менее само по себе воздействие на функциональное состояние респираторной системы не может рассматриваться изолированно, без учета изменений состояния здоровья пациента, которые наступают в результате терапии. Основным симптомом, заставляющим больного ХОБЛ обратиться за медицинской помощью, является одышка, ограничивающая его функциональные возможности, причем как физические, так и социальные. Таким образом, основной целью лечения пациентов, страдающих ХОБЛ, на всех ступенях заболевания должно быть не только (и, вероятно, не столько) улучшение функции легких само по себе, а улучшение переносимости физической нагрузки и состояния здоровья пациента.

Подходы к воздействию на 2 последних фактора являются комплексными, состоящими как из медикаментозных, так и немедикаментозных мероприятий. В последнее время все большую популярность приобретает оценка лечебных воздействий с точки зрения интегрального результата, к которому приводит улучшение ряда функциональных параметров.

Не стало исключением и изучение нового антихолинергического препарата тиотропия бромид. В широкомасштабных исследованиях показано, что тиотропий улучшает функцию легких и другие параметры, связанные с состоянием здоровья [2, 3, 4]. Тем не менее анализ влияния препарата на переносимость физической нагрузки и механизмы этого влияния остаются предметом активного интереса со стороны исследователей. В 2003 г. были выполнены работы,

посвященные исследованию переносимости физической нагрузки и динамики одышки при применении тиотропия [5, 6, 7].

Были исследованы 187 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, которых после 2-недельного вводного периода разделили на 2 группы [5, 6]. 96 больных (1-я группа) получали тиотропий в дозе 18 мкг 1 раз в день, 91 пациент (2-я группа) получал в том же режиме плацебо. Обе группы были сопоставимы по основным демографическим характеристикам, функциональным параметрам и показателям течения заболевания. Во время вводного периода дважды проводилась велоэргометрия с нагрузкой 75 % от максимальной, рассчитанной по ее переносимости во время скринингового теста на 1-м визите, который проводился в режиме пошагового увеличения нагрузки (с шагом в 10 Вт) до появления симптомов, заставлявших прекратить исследование. В период приема тиотропия/плацебо трижды проводилось велоэргометрическое тестирование в том же режиме в начале исследования, а также на 21-й и 42-й дни. Тестирование проводилось через 2 ч 15 мин после приема препарата/плацебо.

Таблица 1

### Результаты сравнения групп больных, лечившихся тиотропия бромидом и плацебо

Параметр	ТИО-ПЛА	<i>p</i>	ТИО-ПЛА	<i>p</i>
ЕТ (сек)	+66,8 (32,2)	0,0394	+105,2 (40,3)	0,0098
IC (мл)	+216,5 (51,8)	<0,0001	+154,8 (50,8)	0,0027
VT (мл)	+110,0 (31,0)	0,0005	+102,0 (27,7)	0,0003
R (мин <sup>-1</sup> )	+0,33 (0,50)	0,5168	+0,59 (0,54)	0,2795
VE (л / мин)	+3,98 (1,06)	0,0002	+4,11 (0,72)	<0,0001

Примечание: ТИО — тиотропия бромид; ПЛА — плацебо; ЕТ — длительность переносимости физической нагрузки (*endurance time*); IC — емкость вдоха; VT — дыхательный объем; R — частота дыхания; VE — минутная вентиляция.

В табл. 1 приведены основные результаты исследования.

В 1-й группе больных, получавших тиотропий, увеличилась емкость вдоха (IC), т. е. уменьшалась гиперинфляция. Это позволяло увеличивать дыхательный объем и улучшать вентиляционную способность легких. Улучшение переносимости физической нагрузки к 3-й нед. и дальнейшее ее повышение к 6-й нед., по-видимому, отражает увеличение общей повседневной физической активности больных.

Однако целью лечения является не только увеличение переносимости физической нагрузки, но и уменьшение ощущения одышки. Исследование одышки как субъективного ощущения пациента проводится с помощью шкалы Борга, визуальной аналоговой шкалы или с применением вопросников.

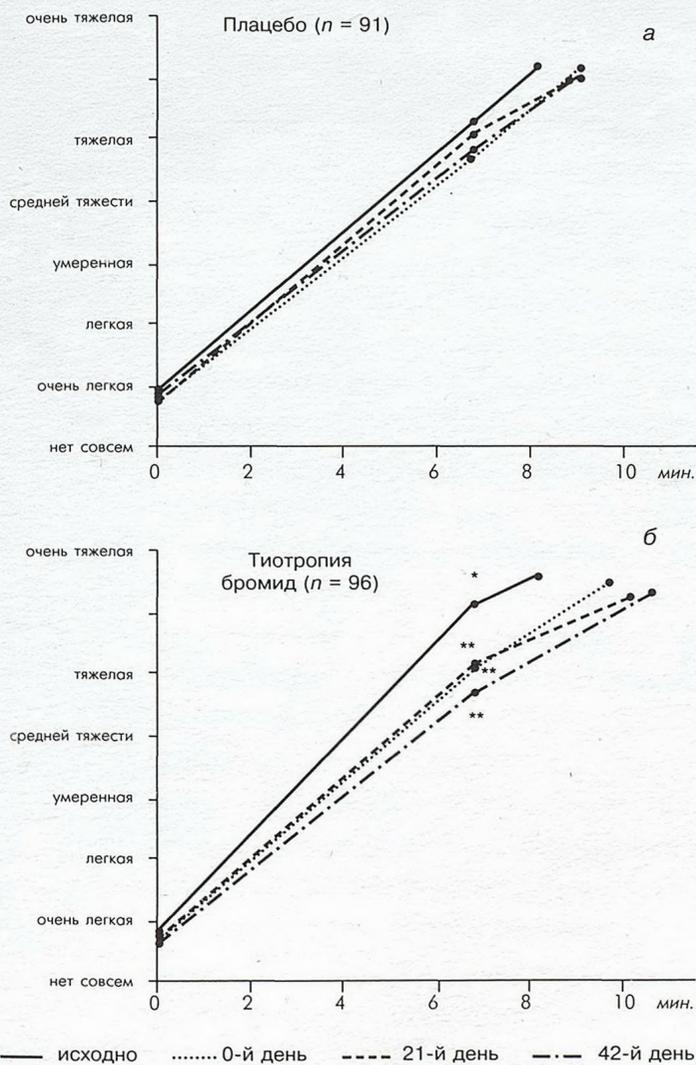


Рис. 1. Интенсивность одышки в покое и в конце физической нагрузки в точке времени на изолинии (значения соотнесены с исследовательскими центрами и исходными значениями на 5-й день в покое (SE от 0,08 до 0,23)

\* —  $p < 0,05$ , по сравнению с плацебо; \*\* —  $p < 0,05$ , для изменений по шкале Борга от исходных значений на изолинии времени, по сравнению с плацебо (0-й, 21-й и 42-й дни)

На этой же группе больных было проведено исследование влияния тиотропия на уровень одышки при проведении стандартизованной физической нагрузки и в повседневной жизни [6]. Для этого использовались шкала Борга, а также Индекс исходной одышки (ИИО) и Индекс транзитной одышки (ТИО), определяемые с помощью опроса пациентов.

На рис. 1 видно, что в группе больных, получавших тиотропий, наблюдалось значительное уменьшение одышки, наступавшей при проведении теста с физической нагрузкой, что оценивалось по шкале Борга, по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Важно, что этот эффект нарастал в течение периода наблюдения. Нельзя не отметить и тот факт, что время до появления симптомов, заставлявших больных прекратить выполнение нагрузки, существенно возрастало у больных, получавших тиотропий (10,7 мин против 8,9 мин, разница — 1,8 мин;  $p < 0,01$ ). Показательным является изменение причин, которые заставляли пациентов прекратить физическую нагрузку. И в группе пациентов, получавших тиотропий, и в группе плацебо основной причиной являлась одышка, однако до 20 % больных не могли переносить дальнейшую физическую нагрузку из-за болей в ногах. В 1-й группе с течением времени количество больных, останавливающихся из-за одышки, уменьшалось, зато возрастало количество пациентов, прекращавших тест из-за болей в ногах. Во 2-й группе заметной динамики причин ограничения физической нагрузки не отмечалось.

При изучении одышки в повседневной жизни выяснилось, что если ИИО у обеих групп был одинаковым, то ТИО в группе больных, принимавших тиотропий, существенно уменьшался.

В рамках этой же работы была предпринята попытка установления причин, приводящих к улучшению переносимости физической нагрузки и снижению ощущения одышки у больных, получавших плацебо. Рис. 2, 3 хорошо демонстрируют эти причины. При лечении больных тиотропием улучшались показатели функции легких в покое, и при физической нагрузке отмечалось уменьшение ряда объемных показателей.

В цитируемой работе изучение качества жизни больных ХОБЛ не проводилось. Однако именно одышка и переносимость физической нагрузки —

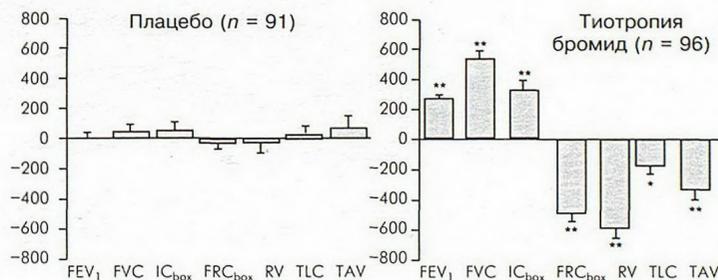


Рис. 2. Функция легких в покое: изменения от исходного уровня на 42-й день

\* —  $p < 0,05$ , по сравнению с плацебо; \*\* —  $p < 0,001$ , по сравнению с плацебо

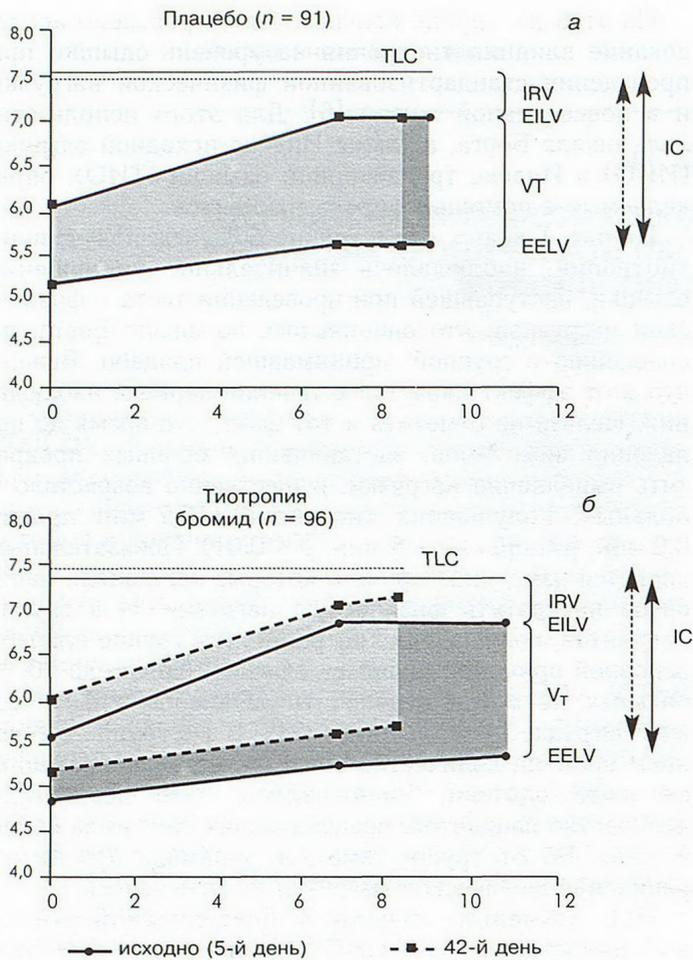


Рис. 3. Операционные легочные объемы во время физической нагрузки исходно и на 42-й день

По оси ординат — объем легких (л), по оси абсцисс — время физической нагрузки (мин).

краеугольные камни проблемы качества жизни у больных ХОБЛ.

Качество жизни, связанное со здоровьем, также называемое состоянием здоровья, изучалось в длительных исследованиях тиотропия [2, 3, 4] с применением Респираторного опросника госпиталя Св. Георга. В некоторых из них [2, 3] качество жизни оценивали также, используя универсальную анкету SF-36.

В 1-годичных исследованиях при анализе изменений среднего балла по шкале Воздействие по РОСГ тиотропий значительно превосходил плацебо во всех временных точках и ипратропий начиная с 92-го дня (рис. 4). Важно отметить, что улучшения, наблюдавшиеся при приеме тиотропия, сохранялись на всем протяжении исследования, т. е. в течение года. Так, через год средний балл по шкале Воздействие в группе больных, принимавших тиотропий, превысил порог клинической значимости (> 4 единиц), по сравнению и с плацебо (средняя разница 4,04), и с ипратропием (средняя разница 4,28). Среднее улучшение от исходного уровня по данной шкале через 6 мес. в комбинированных сальметерол-контролируе-

мых исследованиях составило: для тиотропия бромида — 4,00 ( $p = 0,006$ , по сравнению с плацебо;  $p = 0,019$ , по сравнению с сальметеролом), для сальметерола — 1,62 ( $p = 0,634$ , по сравнению с плацебо) и для плацебо — 1,13.

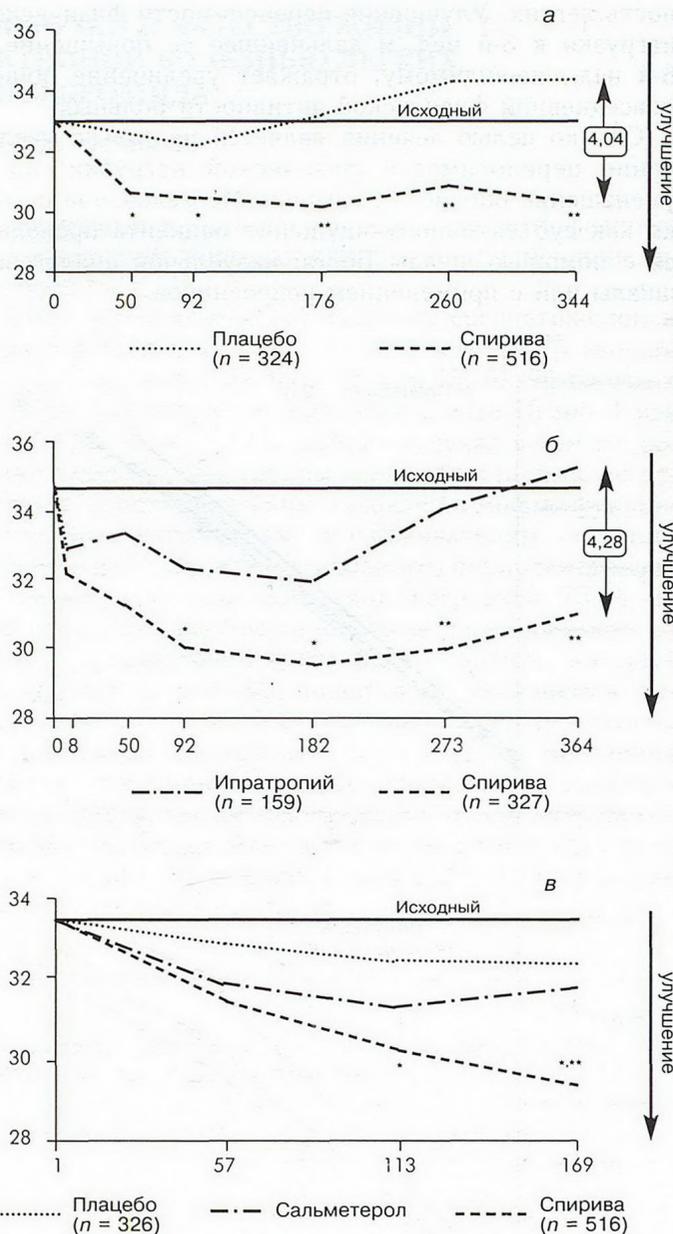


Рис. 4. Изменение оценки Воздействия заболевания по РОСГ — улучшение качества жизни, обусловленное состоянием здоровья, при приеме СПИРИВЫ®:

а) Баллы воздействия заболевания по РОСГ в течение 1 года по сравнению с плацебо (\* —  $p < 0,05$ , по сравнению с плацебо; \*\* —  $p < 0,001$ , по сравнению с плацебо);

б) Баллы воздействия заболевания по РОСГ в течение 1 года по сравнению с ипратропием (\* —  $p < 0,05$ , по сравнению с ипратропием; \*\* —  $p < 0,01$ , по сравнению с ипратропием);

в) Баллы воздействия заболевания по РОСГ в течение 6 мес. по сравнению с сальметеролом или плацебо (комбинированные исследования) (\* —  $p < 0,05$ , по сравнению с плацебо).

По оси ординат — средний балл воздействия, по оси абсцисс — дни.

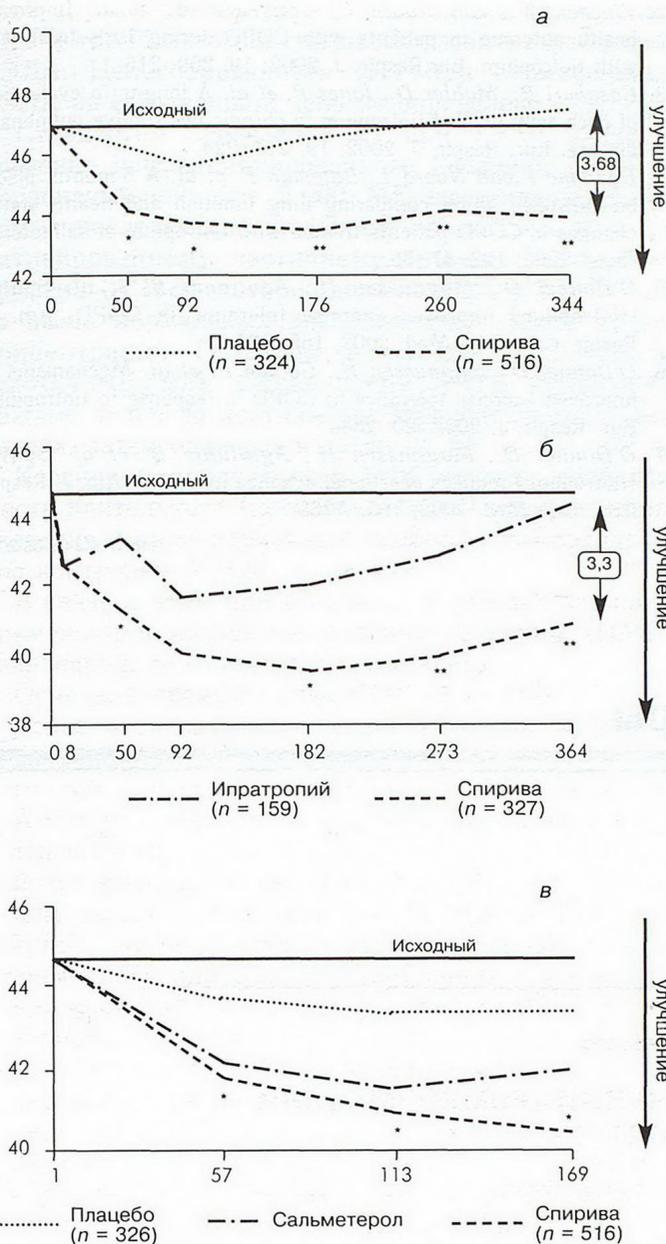


Рис. 5. Общий балл по РОСГ — улучшение качества жизни при приеме СПИРИВЫ®:

а) Общий балл по РОСГ в течение 1 года по сравнению с плацебо (\* —  $p < 0,05$ , по сравнению с плацебо; \*\* —  $p < 0,001$ , по сравнению с плацебо);

б) Общий балл по РОСГ в течение 1 года по сравнению с ипратропием (\* —  $p < 0,05$ , по сравнению с ипратропием; \*\* —  $p < 0,01$ , по сравнению с ипратропием);

в) Общий балл по РОСГ в течение 6 мес. по сравнению с сальметеролом или плацебо (комбинированные исследования) (\* —  $p < 0,05$ , по сравнению с сальметеролом).

По оси ординат — средний Общий балл воздействия, по оси абсцисс — дни.

Такие же результаты наблюдались по общему баллу РОСГ в 1-годичных исследованиях. Тиотропий значительно превосходил плацебо и ипратропий практически во всех временных точках (рис. 5). Через год лечения улучшение общего балла было достоверно выше в группе, принимавшей тиотропий,

по сравнению с плацебо и ипратропием. В комбинированных исследованиях, при сравнении тиотропия и сальметерола, общий балл улучшался на 4,23, 2,80, 1,46 в течение 6 мес. для тиотропия, сальметерола и плацебо соответственно. Разница, по сравнению с плацебо, была значимой для тиотропия ( $p < 0,05$ ), но не для сальметерола.

Анкета SF-36 применяется для оценки течения различных хронических заболеваний. тиотропий был значительно эффективнее плацебо в отношении всех показателей шкалы физического здоровья и эффективнее ипратропия по улучшению итогового балла физического здоровья. Результаты плацебо- и ипратропий-контролируемых исследований по среднему баллу данной анкеты показаны в табл. 2. Таким образом, лечение тиотропием приводит к значительному статистически и клинически значимому улучшению качества жизни больных ХОБЛ, которое поддерживается в течение всего периода терапии.

Работы, посвященные улучшению переносимости физической нагрузке при лекарственной терапии больных ХОБЛ, только появляются. В последнее время заметно возрос интерес к интегральной оценке лекарственной терапии у пациентов с различной патологией, в т. ч. ХОБЛ. Приведенные выше исследования

Таблица 2

Средние различия к концу исследования по шкале SF-36 и суммарные баллы в плацебо-контролируемых и Ипратропий-контролируемых исследованиях

	Средние различия СПИРИВЫ®	
	с плацебо	с ипратропием
<i>Физическое здоровье</i>		
Физическая активность	4,6**	2,1
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	9,0**	7,2*
Боль	2,5	2,9
Общее физическое здоровье	4,0**	2,9
Суммарный балл физического здоровья	2,4**	1,7*
<i>Психическое здоровье</i>		
Жизнеспособность	3,2**	2,8
Социальная активность	3,9*	1,4
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	4,0	6,4
Общее психическое здоровье	0,8	0,7
Суммарный балл психического здоровья	0,6	0,9

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ , со сравниваемым

демонстрируют именно такой подход, убедительно показывая, что за счет изменений в функциональных показателях легких при применении тиотропия улучшается переносимость физической нагрузки и снижается одышка — важнейшие факторы, влияющие на качество жизни пациентов, страдающих ХОБЛ. Само по себе определение качества жизни при ХОБЛ также основано на изучении ущерба, который несет ограничение физических возможностей и ощущение одышки. Результаты исследований показывают, что на фоне терапии тиотропием происходит изменение качества жизни больных ХОБЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report, updated 2003.

2. Vincken W., van Noord J., Greefhorst A., et al. Improved health outcome in patients with COPD during 1yr's treatment with tiotropium. Eur.Respir. J. 2002; 19: 209–216.
3. Casaburi R., Mahler D., Jones P. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2002; 19: 217–224.
4. Donohue J., van Noord J., Bateman E. et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. Chest 2002; 122: 47–55.
5. O'Donnel D., Magnussen H., Aguilaniu B. et al. Spiriva (tiotropium) improves exercise tolerance in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 227.
6. O'Donnel D., Magnussen H., Gerken F. et al. Mechanisms of improved exercise tolerance in COPD in response to tiotropium. Eur. Respir. J. 2002; 20: 288s.
7. O'Donnel D., Magnussen H., Aguilaniu B. et al. Spiriva (tiotropium) reduces exertional dyspnea in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: A265.

Поступила 05.05.2004

## Обзоры

© КОТЕЛЬНИКОВ М.В., 2004

УДК 616.131-005.6.7-08

*М.В.Котельников*

### НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Клинический госпиталь ГУВД, Москва

Несмотря на то, что тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является широко распространенным заболеванием и занимает 3-е место среди причин смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта, подходы к лечению этого состояния еще в значительной степени не разработаны и представляют сложную задачу для практикующих врачей. К вопросам, еще далеким от разрешения, относятся:

- оценка вероятности развития немассивных ТЭЛА;
- показания к началу антикоагулянтной терапии при немассивных ТЭЛА;
- оптимальная длительность гепаринотерапии (ГТ) и терапии оральными антикоагулянтами (ОАК);
- места тромболитической терапии (ТЛТ) в лечении ТЭЛА;
- значение хирургических методов в лечении ТЭЛА.

Наиболее рациональные пути решения этих проблем отражены в настоящем обзоре.

Современный алгоритм лечения ТЭЛА представлен в табл. 1 [1–3]. Он подразумевает необходимость проведения ГТ (нефракционированным или низкомолекулярным Гепарином) и терапии ОАК у всех пациентов при условии отсутствия противопоказаний к

Таблица 1

#### Алгоритм лечения ТЭЛА

Тяжесть ТЭЛА	Терапия
Немассивная	1. ГТ (НФГ/НМГ) + ОАК
Субмассивная	1. Тромболизис? 2. ГТ (НФГ/НМГ) + ОАК
Массивная	1. Тромболизис / тромбэктомия 2. ГТ (НФГ/НМГ) + ОАК