

4. Cazzola M., Matera M.G. 5-HT modifiers as a potential treatment. *TiPS* 2000; 21: 13–16.
5. Dirks J.F., Schraa J.C., Brown E. Psychomaintenance in asthma: hospitalisation rates and financial impact. *Br. J. Med. Psychol.* 1980; 53: 349–354.
6. Dupont L.J., Pype J.L., Demedts M.G. et al. The effects of 5-HT on cholinergic contraction in human airways *in vitro*. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(3): 642–649.
7. Hyland M.E., Kenyon C.A., Allen R., Howarth P. Diary keeping in asthma: comparison of written and electronic methods. *Br. Med. J.* 1993; 306(6876): 487–489.
8. Lingaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987; suppl.334: 1–100.
9. Moran M. The anxiety of asthma: emotions can trigger attack. Recognizing psychological triggers can help master disease. <http://my.webmd.ca/content/article/1728.79155>
10. Reuters Health. Paroxetine therapy improves premenstrual asthma. Toronto, May 10, 2000 <http://www.helphorizons.com/vo/default.asp>
11. Rubin N.J. Severe asthma and depression. *Arch. Fam. Med.* 1993; 2: 4433–4440.
12. Sperber A.D. Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy. *Drug Saf.* 1991; 6(6): 460–462.
13. Stahl S.M. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. Cambridge: Cambridge university press; 2000.
14. Stoudemire A., Moran M.G., Fogel B.S. Psychotropic drug use in the medically ill: Part I. *Psychosomatics* 1990; 31 (4): 377–391.
15. Taylor C.B., Hayward C. Cardiovascular considerations in selection of anti-panic pharmacotherapy. *J. Psychosom. Res.* 1990; 24 (suppl.2): 496–497.
16. Wamboldt M.Z., Yancey A.G., Jr., Roesler T.A. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in childhood asthma: a case series and review. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1997; 7(1): 45–64.
17. Yellowlees P.M., Alpers J.H., Bowden J.J. et al. Psychiatric morbidity in-patients with chronic airflow obstruction. *Med. J. Aust.* 1987; 146: 305–307.
18. Yellowlees P.M., Haynes S., Potts N., Ruffin R.E. Psychiatric morbidity in patients with life-threatening asthma: initial report of a controlled study. *Ibid.* 1988; 149: 246–249.
19. Zigmont A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361–370.

Поступила 16.07.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.24-036.12-06:616.127-005.4]-085.23

О.А.Цветкова, А.А.Белов, О.Е.Буянова, Н.А.Лакшина, О.О.Воронова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АТРОВЕНТОМ И БЕРОДУАЛОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кафедра внутренних болезней №2 (зав. — акад. РАМН Л.И.Ольбинская)
лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

AN EFFICACY AND A SAFETY OF A THERAPY WITH ATROVENT AND BERODUAL
IN PATIENTS WITH COPD ACCOMPANIED BY ISCHAEMIC HEART DISEASE

O.A.Tsvetkova, A.A.Belov, O.E.Buyanov, N.A.Lakshina, O.O.Voronova

Summary

The aim of the study was to evaluate an efficacy and a safety of long-term therapy with Atrovent and Berodual in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischaemic heart disease (IHD) considering a quality of life and pharmaeconomic aspects. The study is been lasting now, so that this report involves preliminary results.

Forty patients aged 43 to 79 years (in average 60.9±8.7 years) have been examined till now. The I stage of COPD was diagnosed in 11 (28%) of the patients, the IIA stage was in 19 (48%), the IIB stage was in 10 (24%) of the patients. The IHD in the form of angina pectoris the 1st functional class (FC) was found in 9 (28%) of the patients, the 2nd FC was in 20 (63%), the cardiosclerosis was diagnosed in 23 (72%), the heart rhythm disorders were in 4 (13%), the conduction impairment was in 14 (44%) and the heart failure of the 1st FC was in 13 (41%) of the patients. All the patients received bronchodilating therapy with Berodual or Atrovent according to the severity of COPD. The drug was chosen based on the FEV₁ growth by 5–12% after the acute inhaled test. The study was performed against the background of the antianginal therapy selected before. We assessed physical data, lung function parameters, performed the cardiopulmonary test using bicycle test technique, blood gases analysis, daily electrocardiography, arterial blood pressure and heart beat rate monitoring. The quality of life was evaluated with a Russian version of the SGRQ questionnaire; pharmaeconomic analysis

was performed regarding costs of the full treatment course, the anti-anginal medication, the patients' status monitoring, the fee of the personnel's work and the patients' admission to a hospital.

The preliminary results showed the safety of the long-term application of the bronchodilating drugs in the therapy of patients with combined lung and heart pathology. The analysis demonstrated the necessity and the reasonability of such the treatment programmes. A certain increase in the examination cost is defended by rarer hospitalizations and disabilities.

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности длительной терапии атровентом и беродуалом больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) с учетом влияния на качество жизни и фармакоэкономических аспектов. Исследование продолжается до настоящего времени, поэтому в данной публикации приведены предварительные результаты.

К настоящему моменту обследовано 40 человек в возрасте от 43 до 79 лет (средний возраст $60,9 \pm 8,7$ года), из них 27 (68%) мужчин. ХОБЛ I степени диагностирована у 11 (28%) человек, IIA — у 19 (48%), IIB — у 10 (24%). ИБС, проявлявшаяся стенокардией I функционального класса (ФК), диагностирована у 9 (28%) больных, II ФК — у 20 (63%), атеросклеротическим кардиосклерозом — у 23 (72%), нарушениями ритма — у 4 (13%), проводимости — у 14 (44%), сердечной недостаточностью I ФК — у 13 (41%) больных. Всем больным назначали бронхолитическую терапию беродуалом или атровентом в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Бронхолитик выбирался по приросту ОФВ₁ на 5–12% в острой ингаляционной пробе. Исследование проводилось на фоне ранее подобранной антиангинальной терапии. Оценивали физикальные данные, показатели ФВД, проводили кардиопульмональное тестирование на велоэргометре, анализ газов крови, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД и ЧСС. Качество жизни исследовали по русскоязычной версии опросника *SGRQ*. Фармакоэкономический анализ проводили с учетом стоимости лекарственного препарата на полный курс лечения, стоимости лекарственных препаратов, назначенных по поводу ИБС, стоимости затрат, связанных с мониторингом лечения, работой медицинского персонала и пребыванием больного в стационаре.

Полученные предварительные результаты свидетельствуют о безопасности длительного использования бронхолитических препаратов в комплексной терапии больных с сочетанной патологией легких и сердечно-сосудистой системы. Комплексная оценка динамики состояния кардиореспираторной системы показала необходимость и обоснованность таких терапевтических программ. Некоторое повышение затрат на обследование окупается уменьшением числа госпитализаций, повышением работоспособности, снижением инвалидизации.

Особенностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), лидирующей в структуре общей заболеваемости, а также среди причин инвалидизации и смертности, является длительное многолетнее течение с прогрессивным нарастанием необратимого компонента бронхиальной обструкции [3]. Важным условием успешного лечения, направленного на сдерживание прогрессирования ХОБЛ и развитие инвалидизирующих осложнений, является его индивидуализация с учетом степени риска, наличия ассоциированных заболеваний и состояний [1,2,7]. Серьезной проблемой является нередкое сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией. Это обусловлено тем, что клинические проявления болезни, вызывающие у больного серьезное беспокойство за свое здоровье и заставляющие обратиться за медицинской помощью, чаще возникают в возрасте старше 50 лет, когда значительно повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при наличии таких факторов риска, как курение, повышенная масса тела, малоподвижный образ жизни, связанный с вовлечением в так называемую "спираль диспноэ". Сочетание ХОБЛ с ишемической болезнью сердца (ИБС) значительно затрудняет подбор долгосрочных терапевтичес-

ких программ. Необходимость постоянного приема бронхолитических препаратов продиктована тем, что длительно существующие нарушения вентиляционной функции легких вследствие гипоксемии и активации симпатoadреналовой системы могут приводить к утяжелению течения ИБС. С другой стороны, фармакодинамические эффекты метилксантинов, адреномиметиков, даже высокоселективных, воздействуют на основные гемодинамические показатели. Теоретически возможно увеличение ЧСС, повышение пульсового АД, возрастание потребности миокарда в кислороде, аритмогенное действие. В этих случаях при назначении адекватной терапии врач должен руководствоваться соотношением ожидаемой пользы и риска лечения, а в случае постоянного использования бронхолитиков иметь хороший инструмент оперативного контроля за безопасностью их применения. Учитывая необходимость длительной комбинированной терапии, обязательным является оценка качества жизни и стоимости проводимого лечения [5].

Целью исследования явилась оценка эффективности, безопасности длительной бронхолитической терапии атровентом и беродуалом больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС с учетом ее влияния на качество жизни

ни и фармакоэкономических аспектов. Исследование продолжается до настоящего времени, планируется включение значительно большего числа обследованных, поэтому в нашей публикации приводятся предварительные результаты по данным анализа законченных клинических наблюдений.

К настоящему моменту было обследовано 40 человек в возрасте от 43 до 79 лет, средний возраст $60,9 \pm 8,7$ года, из них 27 (68%) мужчин, 13 (32%) женщин. Среди обследованных курильщиков с длительным стажем курения было 25 человек. О тяжести течения ХОБЛ судили по степени снижения ОФВ₁ и ОФВ₁/ЖЕЛ в соответствии с рекомендациями GOLD: легкая (I степень) отмечена у 11 (28%) человек, умеренная (IIA) — у 19 (48%) человек, умеренная (IIB) — у 10 (24%) человек. Одним из критериев включения в исследование было наличие у пациента ИБС, проявлявшейся: стенокардией I функционального класса (ФК) у 9 больных (28%), II ФК — у 20 (63%), атеросклеротическим кардиосклерозом — у 23 (72%), нарушениями ритма — у 4 (13%) и проводимости — у 14 (44%), сердечной недостаточности I ФК — у 13 (41%).

Всем больным назначали бронхолитическую терапию по одной из следующих схем: беродуал (ипратропиум бромид/фенотерол 20/50 мкг) по 2 ингаляции 4 раза в день или атровент (ипратропиум бромид) 20 мкг 2 ингаляции 4 раза в день ежедневно на протяжении 90 дней (схема 1) — при I и II степени тяжести; беродуал по 0,5 мл небулизированного раствора 4 раза в день или атровент по 0,5 мл небулизированного раствора 4 раза в день на протяжении 14 дней, а затем в оставшиеся 76 дней продолжали прием бронхолитика в виде обычных дозированных ингаляций по 2 ингаляции 4 раза в день (схема 2) — при тяжести IIB [2].

Критерием выбора бронхолитического препарата явилось предварительно прогнозируемая эффективность по результатам острой ингаляционной пробы по приросту ОФВ₁ на 5–12% через 30 мин.

Во время проведения исследования исключался прием других бронхолитических препаратов. Исследование проводилось на фоне продолжающегося приема ранее подобранной антиангинальной терапии, причем замена препарата или коррекция доз не допускалась.

Дизайн исследования предусматривал определенный объем обследования во время 5 обязательных визитов (0-й визит — до начала бронхолитической терапии; и контрольные визиты на 10, 30, 45 и 90-й дни лечения). Оценивалась динамика бронхообструктивного синдрома по физикальным данным и исследованию функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате фирмы "Sensor Medics" (США), каузальное значение АД и ЧСС. На 2-м и 5-м визите проводилось кардиопульмональное тестирование (спироэргометрия) с дозированной ступенчато-возрастающей физической нагрузкой на велоэргометре и анализом газов крови на аппарате фирмы "Schiller" (Швейцария), на 3-м — суточное мониторирование ЭКГ по

Холтеру с использованием рекордеров и программного обеспечения для анализа записи фирмы "Space Labs" (США), на 4-м — суточное мониторирование АД и ЧСС с использованием осциллометрического регистратора АВРМ-04 и программного обеспечения фирмы "Медитех" (Медимпекс, Венгрия). Качество жизни (КЖ) оценивали до начала лечения и во время заключительного визита с использованием русскоязычной версии опросника SGRQ, рекомендованной в качестве инструмента для оценки КЖ больных ХОБЛ [5]. Для этого при каждом визите пациенты заполняли анкету самоконтроля, представляющую первый, так называемый респираторный домен опросника SGRQ.

Основным параметром эффективности были показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ и их вариабельность по данным серийных спирометрических исследований, дополнительными параметрами — динамика среднего анкетного балла, качество жизни и частота обострений.

На протяжении исследования регистрировали все побочные эффекты и проводили их мониторинг. Побочным эффектом считался любой клинический симптом, объективный признак по данным физикального или инструментального исследования, которые возникали или усиливались после начала лечения.

Фармакоэкономический анализ проводился с учетом стоимости лекарственного препарата на полный курс лечения, стоимости лекарственных препаратов, назначаемых по поводу ИБС, стоимости затрат, связанных с мониторингом проводимого лечения, работой медицинского персонала и пребыванием больного в стационаре, по следующим направлениям: стоимость/эффективность, стоимость/преимущество и минимализация стоимости.

Анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ "Statistica for Windows 4.3".

Результаты и обсуждение

Ингаляционная проба с атровентом была положительной у 19 больных, а с беродуалом — у 21 больного, причем при использовании обоих препаратов прослеживалась известная дозозависимость бронходилатационного ответа [6]. Небулайзерная форма введения у больных с тяжестью IIB (5 — атровент, 6 — беродуал), несмотря на большую выраженность бронхообструкции, сопровождалась более быстрым улучшением бронхиальной проходимости. В соответствии с результатами острой пробы атровент назначался 19 больным, полностью лечение завершено у 16 (по схеме 1 у 11, по схеме 2 у 5); беродуал — 21 больному, полностью лечение завершено также у 16 (по схеме 1 у 10, по схеме 2 у 6). В общей сложности к настоящему времени протокол исследования полностью выполнили 32 больных. Из исследования на разных его этапах выбыло 8 человек. Основной причиной явился низкий уровень сотрудничества и нарушения протокола, отмеченные у 6 человек. Самостоятельно отказа-

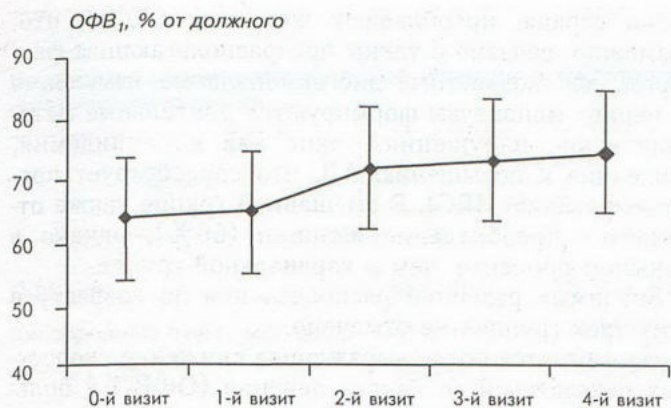


Рис. 1. Тренд изменений ОФВ₁ на фоне длительной бронхолитической терапии.

лись от приема препарата, не мотивируя четко причину отказа, 2 человека. Не было отмечено ни одного случая прекращения приема препарата из-за развития каких-либо побочных эффектов.

Среди больных, полностью выполнивших протокол исследования, стойкое улучшение бронхиальной проходимости отмечено в 76 % случаев (11 больных, получавших беродуал, 13 — атровент). У этих больных (рис. 1) обычно уже к 3-му визиту ОФВ₁ повышался в среднем на 30%, а его вариабельность по данным серийных измерений не превышала 10%. У 10% (2 больных, получавших беродуал, и 1 — атровент) на фоне лечения также отмечалось достоверное повышение ОФВ₁, однако высокая вариабельность его от визита к визиту (15% и более) не позволяла говорить об устойчивом эффекте. Отсутствие устойчивой положительной динамики с приростом ОФВ₁ менее 10% отмечено у 2 больных, получавших беродуал, и 3 больных, получавших атровент. Нестабильный клинический эффект или отсутствие эффекта были более характерны для больных с более тяжелым течением ХОБЛ (степень IIВ). Распределение больных, получавших терапию атровентом и беродуалом в зависимости от степени ответа, представлено на рис. 2.



Рис. 2. Варианты ответа на бронхолитическую терапию атровентом и беродуалом

Средний балл по анкетам самооценки до начала бронхолитической терапии составил $10,4 \pm 3,1$, что свидетельствовало о наличии отчетливых клинических проявлений заболевания, снижающих КЖ. Следует отметить, что у пациентов, положительно ответивших в острой пробе на ингаляцию атровента, средний балл ($8,4 \pm 2,1$) был достоверно ниже, чем у пациентов с отрицательной реакцией на атровент и положительной на беродуал ($12,0 \pm 2,8$ балла; $p < 0,05$). Уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания по анкетам самооценки пациента отмечено в 80% случаев (10 больных, получавших беродуал, 7 — атровент). Отчетливое снижение анкетного балла у трети обследованных отмечалось уже на 2-м визите, у остальных — начиная с 3-го визита. К 5-му визиту средний по группе балл снизился на 30% и составил $7,2 \pm 2,8$. Не отметили явного клинического улучшения 2 пациента, получавших беродуал, и 1 пациент, получавший атровент. Еще один пациент, получавший атровент, отметил некоторое ухудшение течения заболевания. По данным исследования ФВД у этих 4 пациентов положительная динамика также отсутствовала либо была неустойчивой.

По результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, которое проводилось на 30-й день лечения, количество наджелудочковых экстрасистол за сутки у подавляющего большинства пациентов не превышало нормы и составило от 0 до 203. У одного больного, получавшего беродуал, с уже имевшимися до начала лечения нарушениями ритма в программе ИБС, отмечено некоторое превышение допустимых значений (853 за сутки), что не сопровождалось каким-либо субъективным ощущением ухудшения самочувствия и поэтому не потребовало отмены препарата. Количество желудочковых экстрасистол в основной массе обследованных не выходило за рамки допустимых, их количество за сутки составило от 0 до 528. Превышение допустимых значений, не сопровождавшееся субъективным ухудшением самочувствия, отмечено у 2 больных, получавших атровент (902 и 1701 за сутки), с имевшимися анамнестическими указаниями на наличие подобных нарушений ритма. Средняя ЧСС составила 76 ± 7 в 1 мин. У 4 больных ЧСС превышала 80 в 1 мин, 3 из них получали беродуал, 1 — атровент. Ни у одного больного не отмечено экстрасистол высоких градаций (парных экстрасистол, ранних экстрасистол) пробежек тахикардий, появления или нарастания признаков нарушения внутрисердечной проводимости; не было выявлено также ишемической динамики конечной части желудочкового комплекса.

По результатам суточного мониторирования АД, которое проводилось на 45-й день лечения, ни у одного больного не отмечено превышения среднесуточных значений систолического и диастолического АД выше допустимых (140 и 90 мм рт.ст.). Среднее САД составило $120,1 \pm 12,4$ мм рт.ст., ДАД — $74,41 \pm 10,5$ мм рт.ст. Средняя ЧСС составила $75,9 \pm 10$ в 1 мин.



Рис. 3. Зависимость степени десатурации на пике нагрузки от тяжести течения ХОБЛ.

У 5 больных ЧСС превышала 80 в 1 мин, из них 3 получали беродуал, 2 — атровент. Вариабельность ЧСС за сутки составила $11 \pm 6,9\%$. У 3 больных вариабельность превысила 15% (1 получал беродуал, 2 — атровент). Основные параметры суточного мониторингирования у больных, получавших атровент и беродуал, представлены в табл. 1.

При проведении первого кардиопульмонального тестирования на пике нагрузки снижение SaO_2 (десатурация) отмечено у всех больных. Клинически значимая десатурация ниже 90% отмечена у 14 (44%) человек, причем, как видно из рис. 3, у 2 человек с тяжестью течения ХОБЛ I степени и у 4 человек с тяжестью течения IIA степени, наиболее часто отмечалось значимое снижение SaO_2 на нагрузке у больных с тяжестью ХОБЛ IIB (8 человек) и у этих же больных отмечено снижение вентиляционного резерва BR ниже 30%.

Низкие показатели кислородного пульса (ниже 60% от должного) на пике нагрузки отмечены у 10 (31%) человек. На фоне лечения у 5 из них значение кислородного пульса отчетливо увеличилось, что свидетельствовало об улучшении сократимости сердца, возможно, из-за уменьшения фактора гипоксии. Снижение сердечного выброса было более характерным для больных с меньшей степенью бронхиальной обструкции, что свидетельствовало о ведущем значении сердечно-сосудистой патологии в ограничении физической активности. В связи с этим проведен кластерный анализ по показателям ОФВ_1 и кислородного пульса и выделены 3 группы пациентов, условно обозначенные как 1-я, "легочная" (16 пациентов), 3-я, "кардиальная" (10 пациентов) и 2-я, "смешанная" (5 пациентов). Результаты статистического анализа в пределах этих групп изложены в табл. 2.

При сравнении этих групп отмечается тенденция распределения по полу. В группе легочных больных преобладают мужчины (75%), что, вероятнее всего, связано с привычкой курения в России, более распространенной среди мужчин. В группе, где ведущей в ограничении физической нагрузки оказалась пато-

логия сердца, преобладают женщины (80%), что, возможно, связано с таким предрасполагающим фактором, как возрастные дисгормональные изменения (в период менопаузы формируются длительные метаболические нарушения, такие как дислипидемия, тенденция к повышению АД, что способствует прогрессированию ИБС). В смешанной группе также отмечается преобладание женщин (66%), однако в меньшем проценте, чем в кардиальной группе.

Значимых различий распределения по возрасту в этих трех группах не отмечено.

Наблюдается более выраженное снижение скоростных показателей до начала лечения (ОФВ_1) у больных 1-й группы, с ведущей патологией легких, по сравнению с кардиальной группой, что ожидалось ввиду наличия более выраженного обструктивного синдрома у больных в 1-й группе. Особое внимание обращается на тот факт, что среди больных со смешанной патологией степень снижения ОФВ_1 была наибольшей, достоверно различаясь даже при сравнении с легочной группой ($p < 0,05$), что еще раз демонстрирует отягощение патологии легких при сочетании с ИБС. На фоне лечения прирост ОФВ_1 был достоверным в 1-й группе, что свидетельствует о наибольшей выраженности регрессии бронхообструктивного синдрома в ответ на длительную терапию атровентом и беродуалом у этих пациентов.

Таблица 1
Результаты суточного мониторингирования АД (45-й день лечения), $n=16$, $M \pm m$

Суточное мониторингирование	Атровент	Беродуал
Систолическое АД, мм рт.ст.	$118,9 \pm 12,4$	$121,2 \pm 12,3$
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	$152,7 \pm 23,4$	$157,3 \pm 13,1$
Вариабельность систолического АД, %	$10,3 \pm 2,3$	$11,8 \pm 4,6$
Суточный индекс систолического АД	$11,5 \pm 1,0$	$12,7 \pm 1,5$
Временной индекс систолического АД	$13,6 \pm 2,9$	$16,0 \pm 14,6$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$74,0 \pm 11,1$	$74,4 \pm 9,8$
Максимальное диастолическое АД, мм рт.ст.	$93,0 \pm 14,8$	$101,2 \pm 12,3$
Вариабельность диастолического АД, %	$10,8 \pm 2,5$	$11,2 \pm 2,4$
Временной индекс диастолического АД	$8,0 \pm 1,4$	$9,2 \pm 5,4$
Пульсовое АД, мм рт.ст.	$47,9 \pm 6,2$	$41,7 \pm 7,8$
ЧСС в 1 мин	$73,9 \pm 9,6$	$77,8 \pm 4,3$
Вариабельность ЧСС, %	$11,4 \pm 4,4$	$10,8 \pm 3,3$

Таблица 2

Параметры кардиореспираторной функции и качество жизни до и после лечения в зависимости от типа ограничения физической активности

Параметр	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=5)		3-я группа (n=10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОФВ ₁ , %	60,9±10,3	75,7±16,8**	46,3±5,7*	49,0±16,9	83,6±26,1	89,3±12,0*
Кислородный пульс, мл/удар	73,8±15,9	75,3±11,4	40,3±9,8*	46,4±11,4	48,6±8,5*	56,8±10,5
ЧСС в 1 мин	75,4±7,7	74,8±6,0	76,0±14,1	78,4±5,0	72,0±8,9	78,4±8,9
SaO ₂ на пике нагрузки, %	90,8±4,3	94,8±3,9	89,1±1,2	94,0±1,6	95,6±2,1	96,0±2,9
Анкета самооценки, баллы	9,1±2,4	6,6±1,1**	10,7±2,8	6,8±2,1**	11,2±3,1	7,3±2,5

* Различия между группами до и после лечения достоверны, $p < 0,01$.

** Различия до и после лечения достоверны, $p < 0,05$.

Важные тенденции прослеживаются в анализируемых группах в отношении динамики SaO₂ на фоне нагрузки. Снижение SaO₂ было более выражено в смешанной группе, а также в легочной группе, что говорит о ведущей роли артериальной гипоксемии в ограничении физической нагрузки у этих пациентов. Более значительно прирост SaO₂ на фоне лечения прослеживался в легочной группе по сравнению с кардиальной группой, что также логично было ожидать в связи с наиболее выраженной регрессией в 1-й группе пациентов с бронхообструктивным синдромом.

Интересно проследить распределение и изменение ЧСС среди этих 3 групп до и после лечения бронхолитиками. Прослеживалась тенденция к более низкому исходному ЧСС среди больных с ведущей кардиальной патологией по сравнению с 1-й группой и ее повышению на фоне проводимой бронхолитической терапии без превышения нормальных значений. Среди больных с преобладающей патологией легких ЧСС не претерпела заметных изменений до и после лечения.

Балл по самостоятельной оценке состояния у кардиальной и смешанной групп до начала лечения был выше по сравнению с легочной группой, а после лечения во всех 3 группах снизился, что свидетельствовало об уменьшении клинических проявлений бронхообструктивного синдрома. Однако балл самостоятельной оценки состояния после лечения у кардиальной группы сохранялся более высоким по сравнению с легочной группой.

Результаты проведенного предварительного анализа позволяют предполагать высокую фармакоэкономическую эффективность включения постоянной бронхолитической терапии атровентом или беродуалом в программу лечения больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС. При расчете стоимости лечения, помимо курсовой стоимости беродуала или атровента (3-месячный курс составляет 1050–1150 руб.), учитывалась также возможность дополнительных затрат, связанных с проведением одного кардиопульмонального тестирования (700 руб.) до начала лечения не

более чем у 1/2 пациентов, а также одного суточного ЭКГ-мониторирования (450 руб.) на фоне проводимого лечения у 10% пациентов. Максимальные затраты на одного больного составили 2,3 тыс. руб. Среди прямых эффектов, связанных с лечением, отмечено удлинение сроков безрецидивного течения, уменьшение числа обострений, в период которых резко возрастают затраты на лечение (с учетом курса современных респираторных антибиотиков и муколитиков, необходимости дополнительных бронхолитических препаратов, в том числе для внутривенного введения, иногда при затяжном обострении назначение ингаляционных или системных стероидов с высокими потенциальными затратами, связанными с побочными эффектами этих препаратов, максимальная стоимость лечения одного обострения в амбулаторных условиях составила 2700 руб.). Более чем у 50% пациентов с тяжелым течением ХОБЛ может возникнуть необходимость в госпитализации, при этом стоимость лечения возрастает по сравнению с амбулаторным в 2 раза и более, составляя 6,8–7,2 тыс. руб. на одного больного. Середина нашего исследования пришлась на осенне-зимний период, являющийся для больных ХОЗЛ наиболее неблагоприятным. С учетом этого планируемое суммарное число обострений в группе из 32 человек составляло не менее 10, а возможных госпитализаций — 4. В реальных условиях лишь у 4 больных появились признаки обострения, не потребовавшего лечения в условиях стационара. Проведенные в ходе исследования предварительные расчеты по параметрам стоимость/эффективность позволили обосновать 100% целесообразность дополнительных затрат, связанных с проведением длительного контролируемого врачом курса бронхолитической терапии атровентом или беродуалом, полностью окупающегося прямыми эффектами, связанными с лечением. Только за счет уменьшения затрат на лечение обострений экономия составила 1370 руб. на одного больного. Из отдаленных непрямых фармакоэкономических эффектов мы можем уже теперь прогнозировать у обследо-

ванных нами больных при условии продолжающейся бронхолитической терапии более поздние сроки наступления полной утраты трудоспособности, связанной как с прогрессированием ХОБЛ, так и тяжелым течением ИБС, замедление формирования дыхательной недостаточности и уменьшение процента больных, которым потребуются различные дорогостоящие методы респираторной поддержки (длительная малопоточная оксигенотерапия, ИВЛ). Отсутствие у обследованных серьезных побочных эффектов лечения и связанных с ними дополнительных медицинских затрат (например, необходимости увеличения дозы принимаемых антиангинальных препаратов или добавления новых, более дорогостоящих) позволяет положительно оценить лечение больных ХОБЛ и ИБС атровентом и беродуалом по параметру стоимости/побочные эффекты. Хорошая переносимость препаратов обусловила среди обследованных высокую приверженность лечению. На протяжении всего срока наблюдения пациенты получали препараты бесплатно, однако с учетом умеренной стоимости поддерживающей терапии атровентом и беродуалом мы рассчитываем, что эта приверженность сохранится у наших пациентов и в дальнейшем.

Таким образом, полученные нами предварительные данные свидетельствуют прежде всего о безопасности длительного использования бронхолитических препаратов как из группы холинолитиков, что хорошо известно [4], так и их комбинации с симпатомиметиками в комплексной терапии больных с сочетанной патологией легких и сердечно-сосудистой системы. Кроме того, проведенная нами комплексная оценка динамики бронхообструктивного синдрома и функционального состояния кардиореспираторной системы по данным нагрузочного тестирования еще раз позволяет подчеркнуть необходимость и обоснованность таких длительных терапевтических программ. Несмотря на то что в основе ограничения физической активности при сочетании ХОБЛ и ИБС могут лежать различные механизмы, связанные как с бронхиальной обструкцией, так и со снижением сократительной способности миокарда, а в самой бронхиальной обструкции удельный

вес бронхоспазма незначителен, даже небольшой прирост показателей бронхиальной проходимости на фоне назначения бронходилататоров существенно улучшает состояние большинства больных. Этот эффект может быть обусловлен уменьшением работы дыхания. Возможно, в большой мере с ним связано и повышение КЖ. Следует обратить внимание на некоторые особенности обследования и ведения указанной группы пациентов — выбор препарата только по результатам острой пробы, желательное проведение кардиопульмонального тестирования для уточнения степени толерантности к нагрузкам и характера его ограничения, а также в ряде случаев, например при наличии анамнестических указаний на нарушения ритма, проведение ЭКГ-мониторирования в процессе лечения. С фармакоэкономических позиций некоторое повышение затрат на обследование вполне окупает себя значительным уменьшением числа обострений заболевания и связанных с ними госпитализаций, а также повышением работоспособности и уменьшением инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Антихолинергические препараты при обструктивных заболеваниях легких. Атмосфера. (Пульмонолог. и аллергол.) 2002; 1 (4): 20–23.
2. Бабаева Н.Г., Махкамова Р.К., Узакова Г.Т. Применение атровента при лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Фармакол. и токсикол. 1999; 1: 21–24.
3. Дворецкий Л.И. Обострение хронического бронхита: алгоритм диагностики и схемы терапии. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 3 (6): 183–187.
4. Тишкова Е.А., Лаптева И.М. Опыт клинического применения атровента при хроническом обструктивном бронхите. Рецепт 1998; 4: 66.
5. Jones P.W., Bosh O.E. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 1283–1289.
6. O'Driscoll A. Nebulisers for chronic pulmonary disease. Thorax 1997; 52 (suppl.2): S49–S52.
7. Skorodin M.S. Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Arch. Intern. Med. 1993; 153: 814–828.

Поступила 03.06.02