



Дидковский Николай Антонович
доктор мед. наук, зав. лабораторией
клинической иммунологии НИИ физико-
химической медицины Росздрава,
профессор кафедры клинической
иммунологии и аллергологии ММА
им. И.М.Сеченова, заслуженный врач РФ

Редакционная колонка

Уважаемые читатели, вы держите в руках 1-й номер журнала "Пульмонология" за 2007 год.

Передовая статья номера, написанная проф. *А.Г.Чучалиным*, посвящена практически не описанным в нашей литературе вопросам дефиниции, патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения синдрома острого повреждения легких (СОПЛ). В работе приводится диагностическая программа для постановки диагноза СОПЛ, а также лечебная программа, включающая, с одной стороны, эффективное лечение причинного заболевания, приведшего к развитию СОПЛ, а с другой — применение современной протективной искусственной вентиляции легких. В статье представлены рекомендации национального института здоровья (США) по правильному выбору режима вентиляции РЕЕР, что позволяет значительно снизить летальность у этой необычайно тяжелой категории пациентов.

Хотелось бы также привлечь внимание читателя к разделу "Организационные вопросы здравоохранения", в котором публикуются "Решения экспертного совещания "Новые возможности лечения внебольничной пневмонии и бактериального синусита", проведенного под председательством главного терапевта Минздравсоцразвития России, директора НИИ пульмонологии, академика РАМН *А.Г.Чучалина* (Российское респираторное общество), с участием Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и ряда других научных обществ. Внебольничная пневмония и бактериальный синусит являются одними из наиболее распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний во всем мире, что определяет их важное медико-социальное значение. В России число заболевших внебольничной пневмонией в течение года достигает 1,5 млн, приблизительно 5–15% взрослого населения страдают той или иной формой бактериального синусита. Эффективность лечения внебольничной пневмонии (в том числе с применением антибактериальных препаратов), особенно у пожилых пациентов, не может быть признана удовлетворительной. Ситуация с бактериальным синуситом также не утешительна, поскольку практически у 90 % пациентов с данной нозологией наблюдается хронизация процесса. В материалах представлены результаты многоцентровых клинических исследований препарата Зетамакс ретард — новой лекарственной формы хорошо известного антибиотика. Полученные результаты весьма интересны и внушают обоснованный оптимизм. Несомненно, данная публикация будет с большим интересом воспринята читателями журнала.

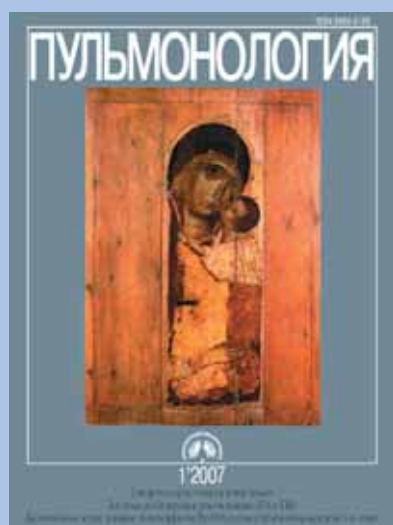
Журнал продолжает публикации клинических рекомендаций международных респираторных обществ по актуальным проблемам современной пульмонологии. Данный раздел представлен "Соглашением Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по легочной реабилитации".

Большинство оригинальных публикаций данного номера посвящено самым разнообразным аспектам бронхиальной астмы, в том числе — вопросам наследственной предрасположенности (*Солодилова М.А., Иванов В.П. и соавт.*), особенностям терапии больных бронхиальной астмой гериатрического возраста (*Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А.*), возможностям антибактериальной терапии у больных бронхиальной астмой с бессимптомной инфекцией *Mycoplasma pneumoniae* (*Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новоженев В.Г.*) и другим важным проблемам.

Кроме указанных материалов, в данном номере журнала представлен также ряд других материалов по важным аспектам клинической пульмонологии.

Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"
профессор

Н. А. Дидковский



Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1990 году

На обложке

Богоматерь Умиление Подкубенская. Кон. XIII – нач. XIV вв.

Икона происходит из Воскресенской церкви, стоявшей на Кубенском озере. Древнее письмо сохранилось только на средней доске.

В 1838 г. в связи с изготовлением нового иконостаса была вынесена в монастырский амбар. Но в 1841 г. икону вернули в храм, так как молитвы перед ней начали приносить исцеление. Особенно помогала она тем, кто страдал нервными припадками.

Иконы с изображением Богоматери и Божественного младенца стали доминирующим типом христианского искусства после Эфесского собора (431 г.), где Дева Мария была официально признана Богородицей и Царицей Небесной.

Опубликованная икона относится к типу Умиление. Так называются изображения Богоматери и младенца, прильнувших друг к другу. Это мать и сын, нежно любящие и знающие о страданиях, уготованных им. Ребенок тянется к матери, ухватившись за край ее одежды, заглядывает ей в лицо, желая утешить. А мать, прижав к себе его тельце обеими руками, касаясь его щекой, смотрит невидящим взглядом в сторону молящихся. Она провидит крестную муку своего сына.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

- Чучалин А.Г.
Синдром острого повреждения легких5

Клинические рекомендации

- Американское торакальное общество (АТО) и Европейское респираторное общество (ЕРО)
Объединенное соглашение по легочной реабилитации12

Оригинальные исследования

- Солодилова М.А., Иванов В.П., Полоников А.В., Хорошая И.В.,
Кожухов М.А., Панфилов В.И.
Влияние полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы 1-го типа
на риск развития аллергической бронхиальной астмы у мужчин50
- Воробьев П.А., Белевский А.С., Авксентьева М.В., Смирнова М.С.,
Максимова Л.В., Сура М.В.
Клинико-экономическое исследование целесообразности применения
препарата Симбикорт Турбухалер для лечения бронхиальной астмы
средней степени тяжести54
- Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А.
Внутрисердечная гемодинамика у больных бронхиальной астмой
пожилого возраста и влияние небулайзерной бронхолитической
терапии на ее показатели60
- Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новожинов В.Г.
Антибактериальная терапия у больных бронхиальной астмой
с бессимптомной инфекцией *Mycoplasma Pneumoniae*64
- Полевая О.А., Карабиненко А.А., Княжеская Н.П.
Влияние соблюдения базисной терапии на частоту госпитализаций
у больных бронхиальной астмой69
- Визель А.А., Селиверстов В.Н., Визель И.Ю., Сергеев В.А., Рахматуллина Н.М.
Оценка клинической эквивалентности Беклазона Эко Легкое Дыхание
и ДАИ флутиказона пропионата у больных бронхиальной астмой74
- Минеев В.Н., Веренинов А.А., Синицина Т.М., Адамова И.В., Супранович И.Ю.
Транспорт одновалентных катионов через мембрану эритроцитов
и бронхолитическое и протективное действие ингаляции фуроцемида
при бронхиальной астме82
- Игнатьев В.А., Титова О.Н., Дидур М.Д., Болотин А.Е., Суховская О.А.,
Чернухо Т.И., Тимофеева М.П., Канищева М.В., Шкляревич Н.А.
Влияние тиотропия бромид на эффективность легочной реабилитации
у больных хронической обструктивной болезнью легких88
- Антипанова Н.А.
Риск развития рака трахеи, бронхов, легкого у жителей крупного центра
черной металлургии95
- Овсянников Н.В., Багизева Н.В., Сердюк Л.В., Суворова С.Г., Сабакарь Т.М.
Оценка уровня контроля бронхиальной астмы в практике
участкового терапевта100
- Орлова Е.В., Орлова В.С., Гергерт В.Я.
Применение нуклеотидного биокорректора из дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae* в комбинированной терапии туберкулеза107

Обзоры

Явелов И.С.

О безопасности длительнодействующих β_2 -агонистов.

Взгляд кардиолога112

Организационные вопросы здравоохранения

Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Козлов Р.С.

Решение экспертного совещания "Новые возможности лечения внебольничной пневмонии и бактериального синусита

117

Юбилейные даты

Миррахимов Мирсаид Мирхамидович

К 80-летию со дня рождения121

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология"

в 2006 году122

Новости ERS

127

Contents

Editorial

Chuchalin A.G.

Acute lung injury syndrome5

Clinical guides

American Thoracic Society / European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation

Joint Statement12

Original studies

Solodilova M.A., Ivanov V.P., Polonikov A.V., Khoroshaya I.V., Kozhukhov M.A., Panfilov V.I.

The impact of Pro198Leu polymorphism in the glutathione peroxidase-1 gene on risk of atopic asthma in males

50

Vorobiev P.A., Belevsky A.S., Avksentieva M.V., Smirnova M.S., Maksimova L.V., Sura M.V.

Clinical and economical trial of benefit of Symbicort Turbuhaler in moderate bronchial asthma

54

Alieva K.M., Ibragimova M.I., Masuev K.A.

Intracardiac hemodynamics and effects of nebulized bronchodilating therapy in elderly patients with asthma

60

Khamitov R.F., Palmova L.Yu., Novozhenov V.G.

Antibacterial therapy in patients with bronchial asthma and latent Mycoplasma pneumoniae infection

64

Polevaya O.A., Karabinenko A.A., Knyazheskaya N.P.

Effect of compliance to basic therapy on rate of exacerbations in patients with bronchial asthma

69

Visel A.A., Seliverstov V.N., Visel I.Yu., Sergeev V.A., Rakhmatullina N.M.

Clinical equivalency of Beclasonе ECO Ease Breathe and Flixotide via MDI in asthma patients

74

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор

Н.А.Дидковский — зам. главного редактора

Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь

О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе,

И.С.Гущин, М.Н.Зубков, В.А.Игнатьев,

М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров,

Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко,

А.А.Овчинников, М.И.Перельман,

Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков,

Г.Б.Федосеев, Н.Е.Чернеховская,

А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),

Визель А.А. (Казань),

Кириллов М.М. (Саратов),

Лещенко И.В. (Екатеринбург),

Луценко М.Т. (Благовещенск),

Мавраев Д.Э. (Махачкала),

Путов Н.В. (Санкт-Петербург),

Сидорова Л.Д. (Новосибирск),

Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),

Суханова Г.И. (Владивосток),

Трубников Г.В. (Барнаул),

Усенко Ю.Д. (Киев),

Шойхет Я.Н. (Барнаул),

Voisin C. (Франция),

Dieckersman R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH

(Австрия)

GLAXOSMITHKLINE

(Великобритания)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32 / 61

НИИ пульмонологии Росздрава,

редакция журнала "Пульмонология"

телефон / факс 465-48-77

e-mail: pulmo@pulmonology.ru

http://www.pulmonology.ru

Журнал "Пульмонология" включен в каталог

"Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор **О.В.Дергачева**

Научный редактор **С.Н.Авдеев**

Корректор **Н.В.Сухова**

Перевод **С.Ю.Чикина**

Компьютерная верстка **В.И.Рохлин**

Художественный редактор **П.П.Ефремов**

Подписано в печать 13.03.2007. Формат 60 x 90 1 / 8.

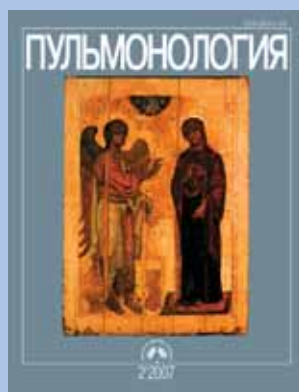
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 247

ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"

© Пульмонология, 2007

<i>Mineev V.N., Vereninov A.A., Sinitsina T.M., Adamova I.V., Supranovich I.Yu.</i> The erythrocyte cation transport in and the bronchodilating and bronchoprotective effects of inhaled furosemide in asthma	82
<i>Ignatiev V.A., Titova O.N., Didur M.D., Bolotin A.E., Sukhovskaya O.A., Chernukho T.I., Timofeeva M.P., Kanishcheva M.V., Shklyarevich N.A.</i> Effect of tiotropium bromide on efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease	88
<i>Antipanova N.A.</i> Risk of development of trachea, bronchi, and lung carcinomas at residents of a large ferrous metallurgy center	95
<i>Ovsyannikov N.V., Bagisheva N.V., Serdyuk L.V., Suvorova S.G., Sabakar T.M.</i> Evaluation of asthma control in primary care practice	100
<i>Orlova E.V., Orlova V.S., Gergert V.Ya.</i> Efficacy of nucleotide biocorrector derived from baking yeast of the <i>Saccharomyces cerevis</i> genus in patients with lung tuberculosis	107
Reviews	
<i>Yavelov I.S.</i> About safety of long-acting β_2 - agonists. A cardiologist's point of view	112
Healthcare organizational points	
<i>Chuchalin A.G., Belousov Yu.B., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S.</i> The conclusion of expert meeting "New treatment perspectives of community-acquired pneumonia and bacterial sinusitis"	117
Anniversaries	
Mirrahimov Mirsaid M. To the 80th birthday	121
Autor index of articles published in the "Pulmonology" jornal in 2006	
ERS news	



Читайте в следующем номере:

ХОБЛ и сопутствующие заболевания

Шмелев Е.И.

Рекомендации Британского торакального общества по ведению взрослых больных с кашлем

Морис А., Мак-Гарви Л., Паворд И.

Коморбидность туберкулеза, алкоголизма и наркомании

Загдын З.М., Браженко Н.А., Браженко О.Н. и др.



А.Г. Чучалин

Синдром острого повреждения легких

A.G. Chuchalin

Acute lung injury syndrome

В 1967 г. *Ashbaugh et al.* впервые описали синдром острого повреждения легких (СОПЛ). Авторы описали 12 больных с клинической картиной острого респираторного дистресса, который проявился одышкой и диффузным цианозом; ингаляции кислородом не приносили облегчения; искусственная вентиляция легких была осложнена из-за сниженного комплайенса легких. При проведении рентгенографии легких у этих больных были выявлены диффузные инфильтраты.

На протяжении последующих 40 лет активно исследовались механизмы развития СОПЛ, оценивались различные методы лечения, эпидемиология. За этот период времени, по мере того как накапливались новые данные о патогенезе СОПЛ, уточнялись диагностические критерии, что в свою очередь побуждало пересмотреть название самого синдрома. Первое время применялся термин "респираторный дистресс-синдром взрослых", что подразумевало его отличие от респираторного дистресс-синдрома новорожденных. В последующем СОПЛ рассматривался как острый респираторный дистресс-синдром; этим термином подчеркивалась острота его развития. В англоязычной литературе используется аббревиатура ARDS (*acute respiratory distress syndrome*). Основанием к изменению определения ARDS явилось внедрение системы количественного определения степени повреждения легких. Данная система применяется в настоящее время в оценке степени дыхательной недостаточности и включает четыре параметра: уровень положительного давления на выдохе (PEEP — *positive end-expiratory pressure*), отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода, легочный комплайнс и степень выраженности легочных инфильтратов, выявляемых при проведении рентгенографии органов дыхания. Другие факторы, которые учитывались в оценке выраженности ARDS, включали поражение не только респираторной системы, но и других органов и систем человеческого организма. Эта балльная система сыграла большую роль в оценке эффективности тех или иных методов лечения. Однако ее недостатком явилось то, что при ее

использовании нельзя оценивать прогноз исхода ARDS, что особенно важно в первые два дня развития синдрома. Наконец, современный этап определения этого синдрома включает один из центральных патогенетических механизмов его развития — воспалительный процесс, приводящий к повреждению альвеолокапиллярной мембраны, который и обуславливает повышенную проницаемость эндотелиальных и эпителиальных клеток, регулирующих водно-электролитный обмен дистального отдела дыхательных путей. Клиническим проявлением этих нарушений является развитие некардиогенного отека легких. Таким образом, в смысловом отношении СОПЛ равнозначен острому респираторному синдрому. В англоязычной литературе чаще используется аббревиатура ALI / ARDS (*acute lung injury u acute respiratory distress syndrome*).

В 1994 г. состоялась согласительная евро-американская конференция, которая предложила следующее определение СОПЛ: синдром острого и персистирующего воспалительного процесса легких, для которого характерно повышение проницаемости сосудов малого круга кровообращения. Основными диагностическими критериями СОПЛ являются: появление двусторонних легочных инфильтратов, что устанавливается при рентгенологическом методе исследования легких; соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода колеблется от 201 до 300 мм рт. ст. (P_{aO_2} / F_{iO_2}), несмотря на уровень давления в конце выдоха 5–8 см H_2O (PEEP); отсутствие клинических и инструментальных данных, которые свидетельствовали бы о повышении давления в левом предсердии, т. е. давление заклинивания не должно превышать 18 мм рт. ст.

Таким образом, для постановки диагноза СОПЛ необходимо выполнить определенную диагностическую программу: исследовать напряжение кислорода в артериальной крови; провести рентгенологическое исследование органов грудной клетки; приступить к искусственной вентиляции легких, установив PEEP в пределах 5–8 см H_2O ; мониторировать параметры кислотно-щелочного равновесия;

исследовать центральную гемодинамику, что необходимо для исключения синдрома дисфункции левого желудочка.

Эпидемиология СОПЛ остается и по сегодняшний день мало изученным вопросом. Однако без сомнения можно сказать, что он встречается гораздо чаще, чем это принято считать. В США по инициативе национального института здоровья были проведены мультицентровые исследования, которые, в частности, включали раздел по эпидемиологии СОПЛ. В исследовании использовались диагностические критерии, которые были представлены выше, т. е. в практическом смысле охватывался тот контингент больных, который находился на искусственной вентиляции легких. На 100 тыс. населения регистрируются около 86 человек, которые ежегодно поступают в стационары США; в абсолютном выражении это составляет 190 тыс. человек, из них умирает 74 500 человек, что составляет 38–41 %. Иначе говоря, СОПЛ по своей распространенности сопоставим с раком легкого. Летальность от СОПЛ до недавнего времени была еще выше и достигала 70–80 %. Если эпидемиологические исследования, полученные в США, экстраполировать на Россию, то можно предполагать, что число больных СОПЛ ежегодно превышает 80 тыс. человек. СОПЛ приобретает особую актуальность в связи с предполагаемой эпидемией птичьего гриппа. В этом убеждают недавние наблюдения 2003 г. Разразившаяся тогда эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS) привела к летальному исходу более чем в 40 % случаев. Основной причиной смертельных исходов явилось развитие синдрома острой дыхательной недостаточности как одного из проявлений СОПЛ.

Таким образом, можно констатировать достаточно высокий уровень распространения СОПЛ в современной клинической практике, и возможно прогнозировать его дальнейший рост, особенно в случаях эпидемических вспышек вирусных респираторных заболеваний или же массовых ингаляционных отравлений. Невзирая на прогресс, достигнутый в лечебных программах СОПЛ, все же сохраняется достаточно высокий уровень летальности, что уже обсуждалось выше. Необходимо подчеркнуть, что эти данные получены по результатам мультицентровых исследований, в которые были включены специализированные клиники по борьбе с дыхательной недостаточностью. Уровень смертельных исходов в реальной клинической практике, несомненно, выше 40 %. Организаторам здравоохранения это положение необходимо учитывать, планируя службу неотложной помощи.

Некардиогенный отек и ателектазы легких лежат в основе развития клинических проявлений СОПЛ. Экспериментальными исследованиями, проведенными в последние тридцать лет, установлено, что в основе развития некардиогенного отека легких лежит повышенная сосудистая проницаемость капилляров малого круга кровообращения [2]. Отличи-

тельной чертой некардиогенного отека от кардиогенного является повышенное содержание белка в жидкости, поступающей в просвет дистального отдела дыхательных путей. Если содержание белка в жидкости, полученной при отеке легких, сравнить с его концентрацией в сыворотке крови, то при некардиогенном отеке легких он составит $> 0,75$, в то время как при кардиогенном отеке $< 0,75$. Потеря белка с жидкостью, которая формирует некардиогенный отек легких, может составить значимые величины. У больных, которым проведена трансплантация легких, плевральный трансудат содержит значительное количество белка (личное наблюдение).

Появление белка в плевральной жидкости отражает процесс ишемии и реперфузии, наступающей в ранний после операционный период. *М.А. Matthay et al.* (2002) приводят данные по содержанию жидкости и белка в плевральной полости. Эти данные были получены в условиях экспериментальной трансплантации легких. Количество белка в плевральной жидкости может превышать 1–1,5 г/дл. В нашем наблюдении после билатеральной трансплантации легких количество белка в сыворотке крови с 7 г/дл снизилось до 4,5 г/дл. Массивная потеря белка в циркулирующей крови возникла вследствие развития острого синдрома повреждения легких. Экстравазальное поступление белка в интерстициальную ткань легких произошло вследствие высокой сосудистой проницаемости; дальнейшее движение жидкости из интерстициальной ткани происходит по дренажной лимфатической системе в плевральную полость. Такой путь движения белка обусловлен функцией эпителиальных клеток альвеолитов как 1-го, так и 2-го типов. Установлено, что некардио-

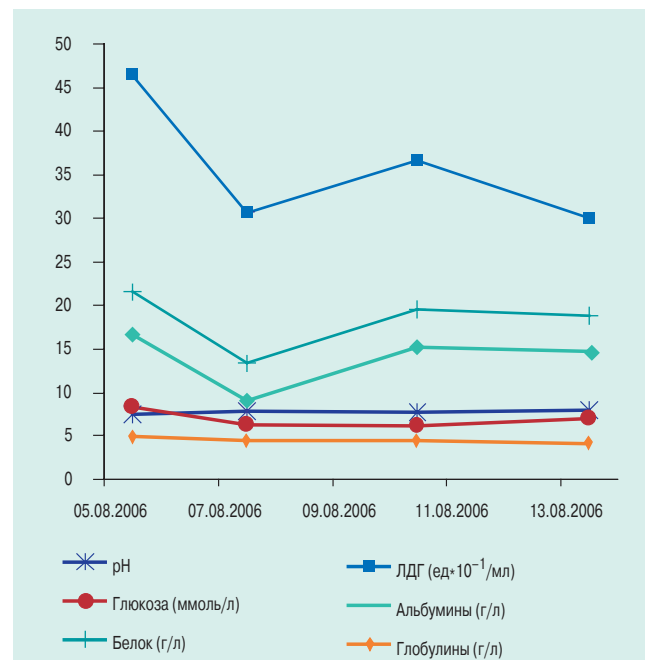


Рис. 1. Динамика биохимических показателей плевральной жидкости

генный отек легких возникает вследствие нарушения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны. Первая фаза СОПЛ связана с выраженной адгезией нейтрофилов к поверхности эндотелиальных сосудов малого круга кровообращения; 2-я фаза обусловлена повышенной проницаемостью эндотелиальных клеток, преимущественно капилляров. Необходимо подчеркнуть, что площадь капиллярного ложа малого круга кровообращения является самым большим в человеческом организме. Большую роль играет функциональная активность альвеоцитов, регулирующих в дистальных отделах дыхательных путей водно-электролитный обмен. Иначе говоря, избыток экстравазальной жидкости адсорбируется эпителиальными клетками. Акропорины эпителиальных клеток играют важную роль в процессе регуляции обмена воды, электролитов и белка; направляют движение жидкости в интерстициальную ткань легких, таким образом, не допуская ее избыточного поступления в просвет альвеол. Однако если имеет место дезинтеграция в функции альвеоцитов 1-го и 2-го типов, то возникают предпосылки к развитию некардиогенного отека легких — фаза альвеолярного отека. Эта фаза отека всегда сопровождается выраженными нарушениями транспорта кислорода. Транслокация отека легких происходит изначально в интерстициальную ткань легких и далее в плевральную полость. Плевральная полость играет важную защитную функцию в развитии некардиогенного отека легких. Темпы развития плеврального выпота и содержание в нем белка могут рассматриваться как диагностические и прогностические признаки острого повреждения легких. Дренаживание плевральных полостей, которое следует провести в ранний послеоперационный период, позволяет в значительной степени предотвращать развитие альвеолярной фазы некардиогенного отека легких. Количество жидкости, которое выделяется из плевральных полостей за сутки, содержание в ней белка, эритроцитов, лейкоцитов и определение активности лактатдегидрогеназы позволяют судить об активности воспалительного процесса, наступившего вследствие ишемии и реперфузии аллогraftа. Параметры плеврального выпота — содержание белка, нейтрофилов, лимфоцитов — используются также в оценке эффективности индуцированной стадии иммуносупрессивной терапии, а так же и других методов лечения, влияющих на сосудистую проницаемость.

На рис. 2 представлена динамика содержания нейтрофилов и лимфоцитов в плевральной жидкости, а также белка на 5-й и 13-й послеоперационные дни.

Таким образом, некардиогенный отек легких, возникающий вследствие повышенной сосудистой проницаемости, характеризуется повышенным содержанием белка в жидкости, которая собирается в интерстициальной ткани легких, откуда осуществляется его транспорт в плевральную полость; при далеко зашедших стадиях отека — в просвет дыхательных путей.

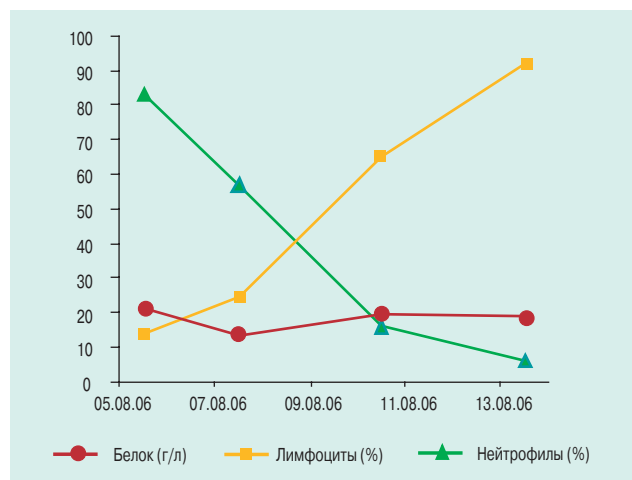


Рис. 2. Динамика показателей плевральной жидкости

Много исследований было посвящено механизмам, с которыми связывают развитие повышенной сосудистой проницаемости. СОПЛ возникает чаще всего у больных сепсисом, при множественных травмах, массивном переливании крови, панкреонекрозе, вирусных и бактериальных заболеваниях дыхательных путей, аспирационной пневмонии, а также в ранний послеоперационный период. Ведущий патогенетический механизм, приводящий к повышенной сосудистой проницаемости, — дисфункция эндотелия капилляров. Отражением этого процесса является миграция нейтрофилов в жидкость интерстициальной ткани и в плевральную полость. Так, по количеству нейтрофилов в плевральной жидкости можно судить о степени повреждения альвеолокапиллярной мембраны. Первые клетки, которые мигрируют вместе с жидкостью в плевральную полость, являются нейтрофилы, которые доминируют первые 5–7 суток и в последующие дни постепенно замещаются лимфоцитами, макрофагами. С уменьшением числа нейтрофилов связывают разрешение острого повреждения альвеолокапиллярной мембраны. В экспериментальных условиях, когда вызывалась нейтропения и моделировался СОПЛ, повреждение альвеолокапиллярной мембраны происходило с такой же степенью выраженности.

Одним из актуальных вопросов в понимании механизмов развития СОПЛ остается природа воспалительного повреждения альвеолокапиллярной мембраны. Следует подчеркнуть ведущую роль в патогенезе СОПЛ воспалительной реакции, которая и приводит к нарушению проницаемости эндотелиальных клеток капилляров, миграции клеток воспаления, воды, электролитов и других биологически активных субстанций в экстравазальное пространство. Воспалительная активность нейтрофилов генерируется системой комплемента (C5a). Активацию системы комплемента связывают с повреждающим эффектом действия оксидантов и протеаз на эндотелий капилляров. Таким образом, центральным патогенетическим звеном в развитии отека является интерреакция между нейтрофилами и эндотелием.

В этом взаимодействии важную патогенетическую роль играют компоненты комплемента, хемокины, цитокины и дериваты арахидоновой кислоты. Интрацеллюлярные сигнальные системы нейтрофилов посредством киназ и семейства факторов транскрипции NF- κ B влияют на воспалительную активность нейтрофилов. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) состоит из ряда форменных элементов крови; нейтрофилы по своей воспалительной активности отличаются от циркулирующих клеток в периферической крови. Каскад воспалительных реакций обуславливает формирование сосудистой проницаемости при развитии некардиогенного отека легких.

Одной из гипотез СОПЛ является дисрегуляция в синтезе сурфактанта. Действительно отмечаются нарушения в структуре и функции сурфактанта, с чем, в частности, связывают развитие ателектазов во время развития острого респираторного дистресса. Однако клиническое применение заместительной терапии с использованием сурфактанта не повлияло на выживаемость больных, хотя улучшение сатурации кислорода наблюдается у тех больных, к которым этот вид лечения был применен. Исследование метаболизма сурфактанта у больных СОПЛ стимулировало исследование роли эпителиальных клеток в его развитии. Плоские эпителиальные клетки, которые охарактеризованы как альвеоциты 1-го типа, составляют свыше 90 % всех клеток, выстилающих поверхность альвеол. Кубоидальные эпителиальные клетки (альвеоциты 2-го типа) играют ведущую роль в синтезе сурфактанта. Альвеоциты обоих типов регулируют процесс реабсорбции воды и электролитов в дистальном отделе дыхательных путей, т. е. они отвечают за баланс жидкости, который поступает из сосудов малого круга кровообращения и его реабсорбцию. Транспорт воды и электролитов проходит через апикальные натриевые каналы эпителиальных клеток; при участии аквапоринов происходит экструдия воды, электролитов и белка в интерстициальную ткань. Большая роль принадлежит лимфатическим сосудам, которые вовлекаются в процесс регуляции жидкости в интерстиции. Экспериментальным путем установлено, что емкость протеогликанов интерстиция позволяет увеличить объем жидкости в ткани более чем на 50 % от исходного уровня. Чем выше скорость поступления жидкости в интерстиций, тем ниже способность лимфатических сосудов адаптироваться к развивающемуся отеку легких. Дренажная система лимфатических сосудов влияет на процесс транспорта жидкости в плевральную полость. Повышение гидростатического давления в лимфатических сосудах, согласно закону Старлинга, приводит к поступлению избыточного количества жидкости интерстициальной ткани в плевральную полость. Этому способствует также и отрицательное давление плевральной полости.

Основными этапами развития некардиогенного отека легких при СОПЛ является повышение сосудистой проницаемости эндотелиальных клеток сосу-

дов малого круга кровообращения, депонирование воды, электролитов и белка в интерстициальной ткани легких, дисрегуляция альвеоцитов 1-го и 2-го типа, поступление избыточного количества жидкости в плевральную полость. При декомпенсации механизмов защиты жидкость начинает скапливаться на поверхности альвеол, что и приводит к клинически значимым нарушениям транспорта кислорода. Как указывал и *Ashbaugh et al.*, данная группа больных рефрактерна к терапии кислородом, что является одним из клинических критериев развития некардиогенного отека легких.

Особое внимание привлекает исследование механизмов обратного развития некардиогенного отека легких. Центральное звено этого процесса связано с интерреакцией между эпителиальными клетками и эндотелиальными клетками капилляров. Снижение сосудистой проницаемости, которого можно достигнуть за счет выравнивания дисфункции эндотелиальных клеток, является стратегическим направлением в регуляции этого процесса. С этой целью исследуется патогенетическая роль оксида азота, а в клинической практике осуществляются попытки применения оксида азота как лекарственного средства. В связи с тем, что одним из ведущих механизмов отека легких являются оксиданты, осуществляются попытки клинического применения лекарственных средств с антиоксидантной активностью. С этой целью назначают донаторы сульфгидрильных групп (ацетилцистеин и его лекарственная форма — флуимуцил). Другим патогенетическим механизмом является участие протеолитических ферментов. Лекарственные средства с антипротеолитической активностью входят в стандарты интраоперационного периода легочной трансплантации. Менее изученным остается вопрос об их применении у больных с развившейся клинической картиной СОПЛ. Наконец, с целью снижения сосудистой проницаемости применяют простагландины, которые особенно показаны при повышении давления в системе легочной артерии. Из всех методов, которые оказали влияние на исходы некардиогенного отека легких, наибольшая эффективность связана с применением методов респираторной поддержки. Наибольшая перспектива связана с ранним назначением СРАР-терапии. Актуальность приобретает назначение селективных агонистов β_2 -рецепторов. С назначением симпатомиметиков связывают их способность влиять на транспорт воды и электролитов, который осуществляется эпителиальными клетками дистального отдела дыхательных путей.

Морфологические изменения при СОПЛ интегрируются с общими патологическими изменениями. Выделяют две фазы в развитии СОПЛ: фаза экссудативных и фаза фибротических изменений. Для начальной фазы некардиогенного отека легких (рис. 3) наиболее характерны диффузные изменения со стороны альвеол. Альвеолокапиллярная мембрана утолщается, происходят вакуолизация и отек эндотелия, появляется феномен гиалиновых мембран (рис. 4)

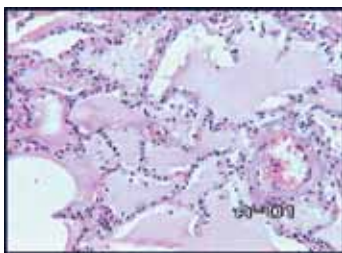


Рис. 3. Внутриаальвеолярный отек, полнокровие сосуда. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$ (препарат проф. А.Л.Черняева)

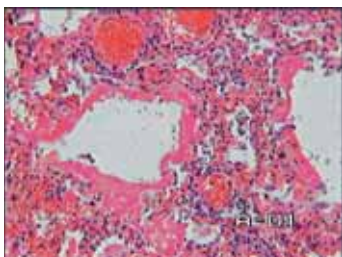


Рис. 4. Выраженная гиалиновая мембрана по контуру альвеол; интерстициальный отек; скопление эритроцитов в альвеолах; полнокровие сосудов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$ (препарат проф. А.Л.Черняева)

как одно из наиболее специфических проявлений диффузного повреждения альвеолы. Кроме того, может наблюдаться внутриаальвеолярная организация фибрина (рис. 5). В части сосудов в этот период выявляются пристеночные и обтурирующие организующиеся, как правило, фибриновые тромбы (рис. 6).

Нейтрофилы и эритроциты расположены интраальвеолярно, отложение коллагена в грануляционной ткани; они представлены в виде депозитов, расположенных в экстрацеллюлярном матриксе альвеолярного компартмента.

Процесс острого повреждения альвеолокапиллярной мембраны может развиваться в обратном направлении, оставив после себя едва заметные участки фиброза. В тех же случаях, когда процесс прогрессирует, на первое место выходят фибротические изменения легочной паренхимы. Морфологическая картина напоминает ту, которая встречается при фиброзирующем альвеолите.

В случаях реакции острого отторжения после трансплантации легких морфологическая картина характеризуется инфильтрацией сосудов лимфоци-

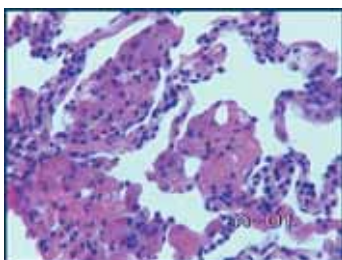


Рис. 5. Фибрин в просветах альвеол с почти полным их заполнением; умеренно выраженное интерстициальное воспаление. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$ (препарат проф. А.Л.Черняева)

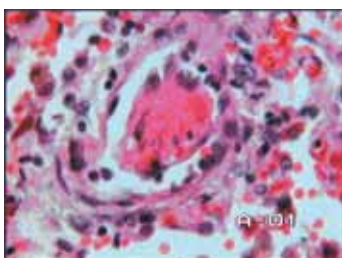


Рис. 6. Фибриновый обтурирующий тромб; пролиферация эндотелиоцитов; умеренный отек стенки сосуда с единичными лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$ (препарат проф. А.Л.Черняева)

тами, а в более поздних стадиях в воспалительный процесс вовлекаются альвеолы. Хронические формы отторжения сопровождаются изменениями со стороны бронхиол; они описываются как проявления облитерирующего бронхиолита. Таким образом, морфологические изменения носят фазный характер. Период острого повреждения легких характеризуется диффузными изменениями альвеолокапиллярной мембраны и аккумуляцией клеток воспаления в интраальвеолярном пространстве. Эти изменения коррелируют с определением характера цитоза в БАЛ и плевральном выпоте. Следующая фаза носит отчетливый фибротический характер, и эти изменения нарастают, если процесс не подвергнется обратной развитию. В случаях трансплантации легких морфологические изменения могут отражать иммунологический конфликт "донор—реципиент". Установлена стадийность периваскулярной инфильтрации альвеол лимфоцитами. При развитии хронических форм отторжения наиболее характерным морфологическим проявлением является развитие облитерирующего бронхиолита.

Данные рентгенологического исследования органов грудной клетки не позволяют различить кардиогенный и некардиогенный отек легких. При СОПЛ появляются билатеральные инфильтраты, которые могут быть представлены в виде очаговых теней и расположены ассиметрично по легочным полям правого и левого легких. Рентгенологическая картина может дополняться выпотом в плевральную полость. Выпот носит, как правило, двусторонний характер, в то время как при кардиогенном отеке легких плевральный выпот чаще всего односторонний, преимущественно расположен с правой стороны. Однако эти изменения плевральной полости также не являются строго специфическими, чтобы, ориентируясь только на характер локализации плеврального выпота, провести дифференциальный диагноз между двумя формами отека легких. Компьютерная томография обнаруживает следующие признаки СОПЛ: альвеолы заполнены жидкостью, местами консолидация, часто обнаруживаются ателектазы. Эти изменения связывают с воспалительным процессом. Однако при проведении БАЛ воспалительные изменения выявлены и в тех зонах легких, в которых отсутствовали вышеописанные рентгенологические изменения. Фиброзирующая фаза СОПЛ имеет характерные рентгенологические изменения, которые описаны при фиброзирующем альвеолите. Так, появляется феномен "матового стекла", ретикулярные очаги, нарушается структура легочного рисунка. В терминальных стадиях морфологические изменения свидетельствуют о развитии феномена "пчелиных сот", что свидетельствует о дегенеративных изменениях легочной ткани. Образовавшиеся буллы могут стать причиной развития пневмоторакса. Больным, переносящим СОПЛ, рекомендуется часто делать рентгенографическое исследование органов грудной клетки. В острый период даже два

раза в день — утром и вечером, — следует количественно характеризовать инфильтраты и их расположение. Этот метод позволяет мониторировать состояние больного и наряду с другими методами определяет ближайший прогноз течения СОПЛ.

В последние годы достигнут значительный прогресс в исследовании факторов, которые играют ведущую роль в патогенезе воспалительного процесса при развитии СОПЛ, а также в уточнении роли противовоспалительных механизмов. Бесспорным достижением является исследование механизмов развития некардиогенного шока у больных, переносящих СОПЛ. Эти достижения были использованы при разработке методов лечения. Если характеризовать современные лечебные программы в целом, то следует сказать, что они позволили сократить смертность у больных СОПЛ более чем в два раза.

Лечебная программа при СОПЛ предусматривает эффективное лечение причинного заболевания, приведшего к развитию СОПЛ. Лидирующую роль среди разнообразной группы заболеваний играют сепсис, множественные травмы, пневмонии, трансплантация различных органов и тканей, включая и трансплантацию легких. Среди разнообразных методов лечения, прошедших апробацию в клинике, центральное место занимает механическая вентиляция легких у этой категории больных. Выше уже подчеркивалось, что больные СОПЛ резистентны к ингаляционной терапии кислородом; неинвазивная вентиляция легких также не позволяет в период криза дыхательной недостаточности успешно контролировать его разрешение. Искусственная вентиляция легких, которая стала применяться с начала 70-х годов прошлого столетия, позволила снизить летальность до 50–60 %. Однако она остается достаточно высокой. Национальный институт здоровья (США) организовал мультицентровые исследования по применению различных режимов вентиляции у данной группы больных. Так, изначально параметры вентиляции строились из расчета дыхательного объема 12–15 мл/кг веса больного человека. В этих условиях врачи сталкивались часто с баротравмой и токсическими эффектами кислорода. В проекте Национального института здоровья (США) сравнивался режим вентиляции, который описан выше, с режимом дыхательного объема 5–6 мл/кг веса больного. При этом режиме летальность у больных СОПЛ удалось снизить до 39 %. Таким образом, летальность удалось снизить на 31 %.

Стратегия современной протективной искусственной вентиляции легких позволяет решить следующие четыре важные задачи: во-первых, улучшить транспорт кислорода, при этом фракция кислорода во вдыхаемом воздухе не превышает 50–60 %; во-вторых, снизить объем мышечной работы, что существенно влияет на процесс доставки кислорода к тканям, и снизить продукцию CO_2 ; в-третьих, снизить венозный возврат к правым отделам сердца, что влияет на формирование трансвазкулярного гидро-

статического давления. Эти изменения в механике дыхания и гемодинамики малого круга кровообращения позволяют существенно снизить количество жидкости, поступающей из сосудов в интерстициальную ткань легких. Таким образом, искусственная вентиляция легких позволяет эффективно бороться с некардиогенным отеком легких при СОПЛ. Наконец, протективная вентиляция легких позволяет эффективно бороться с ателектазами, формирующимися у больных с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. В антителектатической функции протективной вентиляции большое значение имеет правильный выбор режима РЕЕР. Рекомендуется его рассчитывать по следующей формуле: $\text{Crs} = \text{VT} (\text{Ppl} - \text{PEEP})$, где Crs — комплайнс респираторной системы, VT — дыхательный объем, РЕЕР — давление в конце выдоха и, наконец, Ppl — давление, которое устанавливается во время дыхательного цикла в той его части, когда завершается вдох, и дыхание задерживается (плато дыхательного цикла). Давление плато дыхательного цикла не должно превышать 30 см H_2O . РЕЕР в пределах 8 см водного столба и дыхательный объем — 6 мл/кг веса больного — это основные параметры протективной вентиляции легких.

Лечебные программы больных СОПЛ включают применение глюкокортикостероидов (ГКС), оксида азота, простагландинов, диуретиков. Особое внимание следует уделить тактике назначения растворов и контролю не только вентиляционной функции легких и транспорта кислорода, но и мониторингованию гемодинамических параметров. В настоящее время заканчиваются рандомизированные исследования по вопросу о контроле над объемом жидкости, циркулирующей в кровеносном русле. Практической рекомендацией является ведение этой категории больных в условиях неглубокой гиповолемии (центральное венозное давление около "0"). Подобная тактика позволяет снизить гидростатическое давление в интерстициальной ткани, что патогенетически обосновано в разрешении некардиогенного отека легких. Желательно вести больных подобного рода, ориентируясь на гиповолемические показатели, и регулировать гемодинамические параметры с помощью постановки катетера Сванс-Ганца, а также постановки катетера в центральную вену. Иначе говоря, введение растворов и оценка гемодинамических и функциональных вентиляционных параметров требуют сугубо индивидуальных подходов. В лечебные схемы входят также симпатомиметики. При их назначении исходят из того, что: существует инотропный эффект симпатомиметиков особенно в случаях гипотонии и сниженного диуреза; ингаляционный способ введения селективных агонистов β -рецепторов влияет на проницаемость интерстициальной жидкости в просвет альвеол, т. е. они защищают легкие от развития альвеолярной фазы отека.

G. U. Meduri et al. [3] изучали разные схемы применения у больных СОПЛ ГКС. Авторы пришли к вы-

воду о том, что целесообразнее всего назначать метилпреднизолон в высоких дозах, т. е. проводить лечение по типу "пульс-терапии". Метилпреднизолон назначается сроком на 7 дней. С назначением ГКС связывают их влияние на сосудистую проницаемость и неспецифические противовоспалительные эффекты. Однако эффективность терапии стероидными гормонами достигается лишь только в комбинации с другими методами лечения. Возрастает интерес к применению оксида азота. Патогенетическим обоснованием к его назначению является нарушение функции эндотелиальных клеток сосудов малого круга кровообращения и, в первую очередь, капилляров. *D. Payen et al.* [7] провели исследование клинического применения оксида азота с позиций медицины доказательств. Авторы делают вывод, что оксид азота не влияет на смертность, но с его назначением улучшается транспортная функция легких и повышается сатурация кислорода. Следует отметить, что оксид азота может влиять на проницаемость мембран сосудов легких, таким образом, снижать накопление жидкости в интерстициальной ткани легких. Другим его свойством является влияние на внутриклеточные микроорганизмы, и в определенной степени оксид азота оказывает противовоспалительное действие. Однако сформированного мнения о противовоспалительных свойствах оксида азота еще нет. Простагландин (алпростадил) и простациклин (эпопростенол) были применены в лечебных программах СОПЛ [5, 6]. Авторы описывают положительные эффекты, которые проявляются в улучшении кислородного статуса больных СОПЛ. Следует так же сказать о заместительной терапии сурфактантом. Данный вид терапии достаточно эффективен при лечении респираторного дистресс-синдрома детей. Однако у взрослых эффекты значительно ниже [4]. Возможно, это обусловлено неадекватностью дозы сурфактанта для взрослого человека.

СОПЛ является актуальной проблемой современной медицинской практики. Как синдром СОПЛ достаточно хорошо охарактеризован, так описаны диагностические критерии, позволяющие определить степень повреждения легких и прогноз его течения. Достижения последних лет позволили

разработать программу лечения и снизить летальность от СОПЛ более чем на 30 %. Принципиальное значение в данной лечебной программе имеет строгое выполнение протоколов протективной вентиляции легких, а так же применение таких лекарственных средств, как ГКС, оксид азота, простагландины и некоторых других. Учитывая интенсивные научные исследования по данной проблеме, можно ожидать в ближайшие годы внедрения новых эффективных методов лечения, что позволит улучшить прогноз у больных, переносящих СОПЛ.

Литература

1. *Ware L.B., Matthay M.* The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334–1349.
2. *Matthay M., Zimmerman G.A.* Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005; 33: 319–327.
3. *Meduri G.U., Headley A.S., Golden E.* Effect of prolonged methylprednisolone therapy in resolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2000; 283: 1995–2002.
4. *Fulkerson W.J., MacIntyre N., Stamler J., Crapo J.D.* Pathogenesis and treatment of the adult respiratory distress syndrome. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 29–38.
5. *Radermacher P., Santak B., Wust H.J. et al.* Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effect on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. *Anesthesiology* 1990; 72: 238–244.
6. *Bone R.C., Slotman G., Maunder R.* Randomized double-blinded, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989; 96: 114–119.
7. *Payen D., Vallet B., Genoa Group.* Results of the French prospective multicentric randomized double-blinded placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide in ARDS. *Intensive Care Med.* 1999; 25 (suppl): S116
8. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The acute respiratory distress syndrome network. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1301–1308.

Поступила 18.10.06
© Чучалин А.Г., 2007
УДК 616.24-001-036.11

*Американское торакальное общество (АТО)
и Европейское респираторное общество (ЕРО)*

Объединенное соглашение по легочной реабилитации

Принято Советом директоров АТО в декабре 2005 г. и исполнительным комитетом ЕРО в ноябре 2005 г.

Опубликовано: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173: 1390–1413.

American Thoracic Society / European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation

Joint Statement

Раздел 1. Введение и определения

Со времени принятия последнего соглашения по легочной реабилитации Американским торакальным обществом (АТО, 1999 г.) и Европейским респираторным обществом (ЕРО, 1997 г.) многое изменилось в понимании как системных проявлений хронических респираторных заболеваний, так и эффектов легочной реабилитации. Значительно выросла доказательная основа легочной реабилитации больных с хроническими респираторными заболеваниями, продемонстрировано уменьшение одышки, улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), на фоне легочной реабилитации. Более того, последние данные литературы свидетельствуют о снижении затрат здравоохранения благодаря легочной реабилитации.

Возрастающий интерес к легочной реабилитации связан как со значительным увеличением числа больных, нуждающихся в таких мероприятиях, так и с появлением ее научной основы благодаря проведению хорошо спланированных клинических исследований с доказанными, воспроизводимыми и объяснимыми конечными показателями. Продвижение вперед в понимании патофизиологии хронических респираторных заболеваний расширяет показания к использованию легочной реабилитации.

Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) по-прежнему составляют наибольшую часть больных, нуждающихся в легочной реабилитации. Однако стало ясным, что независимо от вида хронической респираторной патологии немалый вклад в заболеваемость вносят вторичные процессы, такие как патология периферической мускулатуры, сердечная дисфункция, нарушения питания, психологические расстройства, а также недостаточно эффективные лечебные стратегии. Таким образом, легочная реабилитация может иметь большую ценность для всех больных, у которых респираторные симптомы связаны со снижением функциональных возможностей или КЖСЗ.

Время начала легочной реабилитации зависит от клинического состояния конкретного больного, но

она не должна рассматриваться как "терапия отчаяния" для больного с тяжелыми дыхательными нарушениями. Наоборот, она должна быть составной частью клинического ведения всех больных с хроническими респираторными заболеваниями с целью коррекции их функциональных и / или психологических нарушений. Образовательные программы для больных — это больше, чем простое предоставление информации. Они являются комбинацией обучения, консультаций и методик коррекции поведения больного с целью выработки навыков самоведения. Образование больных также должно учитывать в общей стратегии лечения ведение больного в терминальной стадии заболевания.

В свете новых знаний о легочной реабилитации АТО и ЕРО приняли следующее определение: "Легочная реабилитация представляет собой основанное на доказательствах мультидисциплинарное и всеобщее лечебное мероприятие для больных с хроническими респираторными заболеваниями и сниженной повседневной активностью. Становясь частью индивидуальной лечебной программы, легочная реабилитация нацелена на уменьшение выраженности симптомов, улучшение функционального статуса больного и снижение затрат здравоохранения за счет стабилизации или обратного развития системных проявлений заболевания". Программы легочной реабилитации включают оценку состояния пациента, физическую тренировку, обучение больного, коррекцию питания и психологическую поддержку. В более широком смысле легочная реабилитация представляет собой спектр лечебных стратегий в рамках ведения больного с хронической респираторной патологией на протяжении всей его жизни и подразумевает активное динамическое сотрудничество между больным, его семьей и работниками здравоохранения. Эти стратегии направлены как на первичные, так и на вторичные процессы, ухудшающие состояние больного с респираторной патологией.

Данный документ разработан интернациональным комитетом и утвержден АТО и ЕРО. Он вводит

легочную реабилитацию в концепцию комплексной помощи больному. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила комплексную помощь как "мероприятия, связанные с диагностикой, лечением, уходом, реабилитацией и поддержанием здоровья" [1]. Объединение этих звеньев повышает доступность, качество, удовлетворение потребителей и эффективность медицинской помощи. В этом случае легочная реабилитация позволяет координировать различные виды медицинской помощи и учитывать все аспекты клинического течения болезни у конкретного пациента.

Основываясь на предыдущих соглашениях [2, 3], этот документ представляет последние научные достижения в понимании множественных системных эффектов хронических респираторных заболеваний и того, как легочная реабилитация воздействует на вызываемые ими функциональные ограничения. Этот документ создавался как всеобщее соглашение с использованием подхода, строго основанного на доказательствах, и клинического опыта авторского коллектива. Таким образом, он является дополнением к двум существующим документам по легочной реабилитации: к основанным на принципах доказательной медицины клиническим рекомендациям Американского колледжа торакальных врачей и Американской ассоциации сердечно-сосудистой и легочной реабилитации (AACVPR) [4], которые формально определяют уровень научных доказательств, и к практическим рекомендациям по программам легочной реабилитации AACVPR [5].

Раздел 2. Толерантность к физическим нагрузкам: ограничения и лечебные мероприятия

Плохая переносимость физических нагрузок является одним из основных факторов, ограничивающих повседневную активность больных с хроническими респираторными заболеваниями. Несмотря на возрастающее число работ, исследующих механизмы ограничения физической толерантности при всех видах респираторной патологии, основной объем современной литературы посвящен ХОБЛ [6]. Более того, на этой популяции больных выполнены практически все рандомизированные контролируемые исследования по физическим тренировкам. Большинство научных доказательств, приведенных в данном документе, также относятся к ХОБЛ, хотя в нем обсуждаются вопросы физических ограничений и тренировок при других хронических респираторных заболеваниях.

Главным симптомом хронических респираторных заболеваний, снижающим переносимость больными физических нагрузок, является одышка и / или усталость, возникающие в результате ограничения вентиляции, нарушений газообмена, дисфункции периферической мускулатуры, патологии сердца или их комбинаций. Тревожность и низкая мотивация также

вносят вклад в плохую переносимость физических нагрузок. Хотя доказано, что тревожность и депрессия влияют на восприятие больным проявлений заболевания [7, 8] и, следовательно, на его физический статус, прямая зависимость между эмоциональным состоянием больного и переносимостью им физических нагрузок пока не выявлена [9], и требуются дальнейшие исследования для раскрытия этих закономерностей.

В следующем разделе обсуждаются физиологические факторы, ограничивающие переносимость физических нагрузок, вместе с наиболее мощным лечебным мероприятием, направленным на улучшение физической толерантности, — физическими тренировками. Часто бывает трудно выделить один фактор, ограничивающий физические возможности больного с ХОБЛ. Плохая переносимость физических нагрузок обычно является результатом многочисленных прямых и непрямых влияний. В связи с этим выделение различных механизмов, участвующих в ограничении переносимости физических нагрузок, зачастую имеет преимущественно академический интерес. Например, гипоксия приводит к избыточной вентиляции и затем к раннему ограничению вентиляции. Физические тренировки и кислородотерапия могут отсрочить развитие вентиляционных ограничений во время нагрузки без изменений легочной функции или максимальной вентиляционной емкости. Анализ ограничивающих факторов может обнаружить скрытые процессы, связанные с физической нагрузкой, например гипоксемию, бронхоспазм, аритмию, скелетно-мышечные нарушения либо ишемию миокарда [10].

Факторы, участвующие в снижении физической толерантности при хронических респираторных заболеваниях

Ограничения вентиляции. При ХОБЛ вентиляция на фоне физической нагрузки часто выше, чем это необходимо, из-за увеличения объема "мертвого" пространства, нарушений газообмена и повышения вентиляционных потребностей, связанных с дисфункцией периферических мышц. Более того, максимальная вентиляция при физической нагрузке часто ограничена за счет механических нарушений, обусловленных патофизиологией легких. Наиболее значимым среди этих нарушений и часто встречающимся у больных с эмфиземой является замедление нормального опорожнения легких при выдохе за счет ограничений экспираторного потока [11, 12], которое возрастает при нагрузке [13]. Это приводит к динамической гиперинфляции [14], что, в свою очередь, увеличивает работу дыхания, повышает нагрузку на дыхательные мышцы [15, 16] и усиливает ощущение дыхательного дискомфорта.

Нарушения газообмена. Гипоксия ограничивает переносимость физических нагрузок как прямым, так и косвенным способом. Прямое воздействие связано с увеличением легочной вентиляции за счет

усиления импульсации с периферических хеморецепторов, не прямое — за счет стимуляции выработки молочной кислоты. Лактацидемия способствует развитию утомляемости мышц и повышает легочную вентиляцию, а метаболизм молочной кислоты увеличивает продукцию углекислоты [17]. Кислородотерапия во время физической нагрузки у больных ХОБЛ с гипоксемией и даже без нее позволяет повысить интенсивность тренировок, вероятно, благодаря нескольким механизмам, в том числе дозозависимому уменьшению динамической гиперинфляции за счет снижения частоты дыхания, давления в легочной артерии и продукции лактата [14, 18–22].

Сердечная дисфункция. Сердечно-сосудистая система страдает при хронической респираторной патологии за счет множества механизмов, наиболее важным из которых является повышение постнагрузки на правый желудочек, связанное с возрастанием легочного сосудистого сопротивления при непосредственном повреждении сосудов [23, 24], гипоксической вазоконстрикции [25] и / или увеличении

эффективного легочного сосудистого сопротивления за счет эритроцитоза [26]. Перегрузка правого желудочка, в свою очередь, вызывает его гипертрофию, которая в тяжелых случаях либо при отсутствии лечения ведет к правожелудочковой недостаточности [27]. Эти процессы негативно влияют и на состояние левого желудочка за счет смещения межжелудочковой перегородки, что в дальнейшем препятствует адекватной работе сердца при нагрузке [28]. К другим осложнениям относятся тахикардии, вызывающие гипертрофию миокарда или дилатацию левого желудочка. Появление "воздушной ловушки" и последующее повышение давления в правом предсердии также ухудшают работу сердца при нагрузке [29]. В этих условиях может наблюдаться дисфункция левого желудочка, индуцируемая физической нагрузкой, но не проявляющаяся в покое [30]. В нескольких исследованиях продемонстрировано значительное физиологическое улучшение после физической тренировки относительно высокой мощности [31–34], но при этом трудно определить роль стимуляции функции

Таблица 1
Патофизиологические нарушения при хронических респираторных заболеваниях и возможные механизмы их уменьшения после физических тренировок

	Патофизиологические нарушения	Ссылки	Изменения на фоне физических тренировок	Ссылки
Телосложение	Уменьшение площади поперечного сечения мышц ног. Снижение массы нежировой и жировой тканей. Уменьшение доли нежировой ткани при нормальной или повышенной массе жировой ткани	35	Улучшается при резистивной тренировке. Масса нежировой и жировой ткани увеличивается на фоне физической реабилитации (комбинация резистивной тренировки с тренировкой выносливости) масса нежировой ткани увеличивается, а масса жировой ткани снижается. Масса нежировой ткани увеличивается при лечении тестостероном [1] и анаболическими стероидами	360, 194, 361
Тип и размер мышечных волокон ног	Снижается процентное содержание волокон 1-го типа и тяжелых цепей миозина (в развернутой стадии заболевания). Повышается процентное содержание волокон IIX типа. Уменьшается площадь поперечного сечения волокон, связанная с атрофией мышц	40, 158, 362–367	Пропорция различных типов волокон сохраняется, площадь поперечного сечения волокон увеличивается	162
Васкуляризация	Уменьшается число капилляров на единицу площади поперечного сечения мышечного волокна, особенно у больных с утомляемостью на фоне физической нагрузки	45, 362	Число капилляров возрастает пропорционально увеличению площади поперечного сечения мышечных волокон	362
Метаболическая емкость мышц	Снижается активность окислительных ферментов: цитратсинтетазы, 3-гидроксиацил-коэнзим-А-дегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, цитохром-С-оксидазы. У больных с гипоксемией активность цитохром-С-оксидазы повышается	41, 368, 369	После тренировок на выносливость активность окислительных ферментов повышается	63
Метаболизм в покое / после нагрузки	В покое: уменьшаются внутриклеточный pH, фосфокреатинин, АТФ, повышается концентрация лактата и инозинмонофосфата; при гипоксемии уменьшаются запасы гликогена. Запасы гликогена также снижаются в зависимости от уровня физической активности. Уменьшается содержание несвязанного протеина-3. После нагрузки: быстрое снижение в мышечной ткани внутриклеточного pH, соотношения фосфокреатинина и неорганического фосфата даже у больных с относительно сохранным уровнем кислорода при субмаксимальной нагрузке	42, 61, 68, 370–373	Уменьшается лактацидемия при той же мощности работы, нормализуется уровень внутриклеточного pH, соотношение фосфокреатинина и неорганического фосфата. Быстрее восстанавливается уровень фосфокреатинина	31, 61
Воспаление	При развернутой ХОБЛ в скелетных мышцах могут повышаться уровни маркеров воспаления и апоптоза	374, 375	Влияние тренировок не доказано или не исследовалось	
Окислительно-восстановительный статус	Уровень глутатиона нормальный или несколько снижается. После нагрузки на четырехглавую мышцу бедра в скелетных мышцах больных ХОБЛ развивается окислительный стресс	363, 376–378	В отличие от здорового контроля уровень окисленного глутатиона повышается. Эти изменения частично обратимы при лечении антиоксидантами (N-ацетилцистеином)	379

сердечно-сосудистой системы в этом улучшении, документированном по состоянию периферической мускулатуры. Роль физических тренировок в улучшении функционирования сердечно-сосудистой системы у больных с хроническими респираторными заболеваниями в целом пока не определена и должна изучаться дальше.

Наконец, к ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы и дальнейшему ограничению переносимости физических нагрузок может привести неактивный образ жизни. Важно сознавать, что значительное возрастание физической толерантности после тренировок, по всей видимости, отражает улучшение в сердечно-сосудистой системе.

Дисфункция скелетных мышц. Основные изменения скелетных мышц при хронических респираторных заболеваниях приведены в табл. 1. Примерно у 30 % амбулаторных больных с ХОБЛ отмечается снижение веса тела и последующее ухудшение состояния периферической мускулатуры [35]. Дисфункция периферических мышц также может быть связана с малоподвижным образом жизни, системным воспалением, окислительным стрессом, нарушением газообмена, кортикостероидной терапией и уменьшением мышечной массы [36]. У больных ХОБЛ обычно исследуют состояние четырехглавой мышцы бедра, поскольку она легкодоступна и наиболее важна для ходьбы и активного образа жизни. Однако пока не ясно, можно ли распространять результаты этих исследований на больных с менее тяжелой стадией заболевания или на состояние других скелетных мышц. Сила и механическая эффективность скелетной мускулатуры верхних конечностей могут быть лучше сохранены, хотя это спорный вопрос [37–39]. Например, в отличие от четырехглавой мышцы бедра, в дельтовидной мышце активность цитратсинтазы (фермента цикла лимонной кислоты) при тяжелой ХОБЛ относительно сохранна [40]. На сегодняшний день нет исследований, в которых сравнивали бы биоптаты мышц верхних и нижних конечностей у одних и тех же больных с хроническими респираторными заболеваниями.

Снижение аэробного метаболизма в мышечной ткани влияет на переносимость физических нагрузок несколькими способами. Возрастание концентрации лактата при заданной мощности нагрузки, частое явление при ХОБЛ [31, 41], увеличивает вентилиционную потребность [31]. Это создает дополнительную нагрузку на дыхательные мышцы, которые уже и так работают в условиях повышенного сопротивления дыхания. Ранний ацидоз в мышечной ткани — один из факторов, вызывающих усталость мышц и раннее ограничение физической нагрузки у здоровых лиц, — может быть важным механизмом, обуславливающим плохую переносимость физических нагрузок при ХОБЛ [42]. Это усугубляется тенденцией к задержке CO_2 во время нагрузки, что еще больше усиливает ацидоз. Таким образом, важной целью программ физических тре-

нировок является улучшение состояния периферических скелетных мышц.

Усталость ног также вносит свой вклад в низкую физическую толерантность при хронических заболеваниях органов дыхания и у некоторых больных является основным лимитирующим симптомом [43, 41]. Это может быть связано с тем, что нарушения функции скелетных мышц, описанные в табл. 1, предрасполагают к контрактильной утомляемости [44]. В одном из недавних исследований оценивалось влияние утомляемости ног на переносимость физической нагрузки после острой бронходилатации у больных с ХОБЛ [45]. У тех больных, у которых развилась утомляемость мышц ног во время нагрузки, ипратропиум не увеличивал длительность переносимости нагрузки, несмотря на возрастание ОФВ₁ на 11 %. Эти результаты косвенным образом продемонстрировали роль периферической скелетной мускулатуры в переносимости нагрузки у некоторых больных с ХОБЛ.

Дисфункция дыхательных мышц. Диафрагма у больных с ХОБЛ адаптирована к хронической перегрузке и более устойчива к утомляемости [46, 47]. В результате при одинаковых абсолютных величинах легочных объемов инспираторные мышцы таких пациентов способны развивать большее усилие, чем у здоровых контрольных лиц [48, 49]. Адаптация диафрагмы возникает в раннем периоде болезни, даже раньше адаптации скелетных мышц [50]. Однако у больных с ХОБЛ часто развивается гиперинфляция, которая создает дыхательным мышцам механически неблагоприятные условия. Несмотря на адаптацию диафрагмы, при ХОБЛ страдают как сила, так и выносливость инспираторных мышц, что часто ведет к их слабости [51–54]. Слабость дыхательных мышц можно диагностировать, измеряя максимальное давление на вдохе и выдохе. Слабость дыхательной мускулатуры усугубляет гиперкапнию [55], одышку [56, 57], десатурацию крови в ночное время [58] и ухудшает физические возможности больного [41]. Показано, что во время нагрузки больные с ХОБЛ используют большую часть своего максимального инспираторного давления, чем здоровые люди, во многом из-за увеличения нагрузки на инспираторные мышцы за счет динамической гиперинфляции [59]. Последним фактором, связывающим дыхательные мышцы с ограничением физической толерантности, является повышение системного сосудистого сопротивления по мере увеличения нагрузки на диафрагму [60], что приводит к перераспределению крови из периферических мышц к диафрагме и синдрому "обкрадывания" скелетных мышц, хотя эта гипотеза пока не имеет убедительных доказательств.

Физические тренировки для улучшения переносимости физических нагрузок

Физические тренировки, которые расцениваются как краеугольный камень легочной реабилитации [73], являются наиболее доступным способом улучшения

состояния мышц при ХОБЛ [61–63] и, вероятно, при других хронических легочных заболеваниях. Физические тренировки показаны больным с хронической респираторной патологией, которые имеют сниженную переносимость физических нагрузок, одышку или усталость при нагрузке и / или ограничение повседневной активности. Прямыми кандидатами для физических тренировок являются больные с ХОБЛ, перенесшие обострение болезни [64]. Программы физических тренировок направлены на повышение ограниченной физической толерантности у конкретного пациента, причиной которой могут быть нарушения вентиляции и газообмена, дисфункция скелетных или дыхательных мышц. Физические тренировки также побуждают больного к активному образу жизни, улучшают эмоциональный фон [65, 66] и состояние сердечно-сосудистой системы, уменьшают симптомы заболевания [67]. Больные с тяжелой хронической патологией органов дыхания должны поддерживать необходимую интенсивность и продолжительность тренировок для адаптации скелетных мышц [63, 68]. До начала тренировок врач должен тщательно оценить состояние пациента и выбрать оптимальный режим лекарственной терапии, включающей бронходилататоры, длительную кислородотерапию и лечение сопутствующих заболеваний. Тщательный анализ состояния пациента также подразумевает проведение кардиопульмонального тестирования с максимальной нагрузкой для оценки безопасности тренировок, выявления факторов, ограничивающих физическую толерантность, и определения тренирующей нагрузки [69]. В табл. 1 суммированы эффекты физических тренировок на различные аспекты дисфункции скелетных мышц.

Улучшение функции скелетных мышц на фоне тренировок повышает физическую толерантность, несмотря на отсутствие изменений со стороны легочной функции. Более того, возрастающая окислительная емкость скелетных мышц ведет к снижению альвеолярной вентиляции при той же мощности работы. Это может уменьшить динамическую гиперинфляцию и, следовательно, одышку при физической нагрузке.

Тренирующие программы при ХОБЛ

Длительность и частота тренировок. Минимальная продолжительность физических тренировок в программах легочной реабилитации изучена недостаточно. Амбулаторные тренировки больных по 2 или 3 занятия в неделю в течение 4 нед. были менее эффективными, чем такие же тренировки, но в течение 7 нед. [70, 71]. Более того, показано, что 20 занятий в рамках общей легочной реабилитации привели к гораздо более выраженному улучшению различных показателей, чем 10 занятий [72]. Кратковременные интенсивные программы (20 занятий в течение 3–4 нед.) также были эффективными [73]. Существует всеобщее мнение, что более длительные программы

дают более выраженный и стойкий тренирующий эффект [74–76].

Больные должны выполнять физические упражнения как минимум 3 раза в неделю; в ходе занятия необходимо регулярное медицинское наблюдение для достижения оптимального физиологического результата [77, 78]. Из-за организационных ограничений приемлемой альтернативой могут быть 2 занятия в неделю под наблюдением медработника и одно или больше самостоятельное занятие дома [79], хотя эффективность такой программы не выяснена. Занятия один раз в неделю под наблюдением медперсонала неэффективны [81].

Интенсивность тренировок. Низкоинтенсивные тренировки уменьшают симптомы заболевания, улучшают КЖСЗ и некоторые аспекты повседневной активности [81, 82], однако при более высокой интенсивности физиологический тренирующий эффект выражен сильнее [31]. В целом тренирующие программы должны иметь целью достижение максимального физиологического тренирующего эффекта [83], но при этом следует учитывать тяжесть течения и проявлений заболевания, сопутствующую патологию и степень мотивации больного. Более того, даже если тренировки высокой интенсивности направлены на стимуляцию благоприятных физиологических изменений у больных, которые могут достичь такого уровня, низкоинтенсивные тренировки могут быть более важны для долговременной приверженности к занятиям и оздоровления широких популяций.

Для здоровых людей высокую интенсивность тренировок можно определить как интенсивность, которая повышает уровень лактата крови [31]. Однако в реабилитации пульмонологических больных не существует единого определения высокой интенсивности тренировок, поскольку многие пациенты из-за болезни ограничены в физических возможностях и не могут достичь уровня таких физиологических изменений. Интенсивность тренировок, превышающая 60 % от пиковой физической нагрузки, эмпирически считается достаточной для получения некоторых физиологических результатов [84], хотя более высокие уровни, возможно, более эффективны и нередко хорошо переносятся. В клинической практике для установления тренирующей нагрузки следует использовать балльную оценку симптомов [85, 86]; такие шкалы разработаны для стабильной нагрузки и могут применяться при любых программах тренировки [87]. Обычно рациональный уровень нагрузки соответствует одышке и усталости от 4 до 6 баллов по шкале Борга. Альтернативными показателями адекватной тренирующей нагрузки могут служить частота сердечных сокращений при достижении порога газообмена либо затраченная энергия [83].

Специфичность физических тренировок. Программы легочной реабилитации традиционно фокусируются на тренировке нижних конечностей, используя обычно тредмил или стационарный велоэргометр. Однако многие виды повседневной активности свя-

заны с нагрузкой на верхние конечности. Поскольку улучшение всегда возникает именно в тренируемых мышцах, упражнения для мышц верхних конечностей также должны включаться в тренирующие программы [88]. Примером нагрузки на верхние конечности являются ручной велоэргометр, гантели и эспандеры. Тренировка мышц верхних конечностей уменьшает одышку при нагрузке на руки и вентиляционные потребности при работе с поднятыми руками [89, 90].

Тренировка силы и выносливости. Тренировка выносливости с использованием велоэргометра или ходьбы — наиболее распространенный вид физической тренировки в легочной реабилитации [33, 34, 91, 92]. Оптимальным режимом являются относительно долгие занятия с высокой интенсивностью нагрузки (> 60 % от максимальной мощности) и общим эффективным временем тренировки не менее 30 мин [93]. Однако некоторым больным трудно выдерживать такие продолжительные и интенсивные нагрузки, даже при тщательном контроле их состояния медперсоналом [34]. В этой ситуации альтернативой могут быть тренировки с перерывами (интервальные тренировки).

Интервальные тренировки представляют собой модификацию тренировок на выносливость, когда вместо одного продолжительного занятия проводят несколько более коротких, разделенных периодами отдыха или низкоинтенсивных нагрузок. Интервальные тренировки приводят к значительному снижению выраженности симптомов заболевания, оцененных в баллах [79], несмотря на высокую суммарную нагрузку, что доказывает их тренирующий эффект [79, 94, 95].

При хронической патологии органов дыхания также эффективна тренировка силы [96]. Этот тип тренировок лучше, чем тренировки на выносливость, увеличивает мышечную массу и силу [96–100] — два аспекта работы мышц, которые весьма умеренно повышаются при тренировках на выносливость. Занятие обычно включает от 2 до 4 периодов по 6–12 повторов при интенсивности каждого повтора от 50 до 85 % [101]. Тренировка силы также может уменьшить одышку при нагрузке, благодаря чему эта стратегия переносится лучше, чем аэробные тренировки [96].

Таким образом, для лечения дисфункции периферических мышц при хронических респираторных заболеваниях оптимальны комбинации тренировок силы и выносливости, поскольку в результате улучшаются как мышечная сила, так и общая выносливость больного [62] без чрезмерного увеличения времени тренировок [99].

Практические рекомендации:

1. Для достижения физиологического эффекта тренировок необходимо проводить занятия как минимум 3 раза в неделю общим числом не менее 20 занятий; можно сочетать тренировки под наблюдением медперсонала дважды в неделю плюс 1 за-

нятие в неделю самостоятельно в домашних условиях.

2. Высокоинтенсивные тренировки приводят к более выраженному физиологическому эффекту и поэтому должны поощряться. Однако у больных, которые не могут достичь такого уровня интенсивности нагрузок, низкоинтенсивные тренировки тоже эффективны.
3. Для обеспечения более высокой интенсивности тренировок у больных с выраженной симптоматикой заболевания хороший результат дают интервальные тренировки.
4. Следует применять упражнения как для нижних, так и для верхних конечностей.
5. Тренирующий эффект обычно усиливается при комбинации тренировок силы и выносливости, которые, как правило, хорошо переносятся. Тренировка силы особенно показана больным с выраженной мышечной атрофией.

Специальные примечания для физических тренировок больных без ХОБЛ

На сегодняшний день не существует официальных клинических рекомендаций по использованию физических нагрузок и реакция на физические тренировки у больных с респираторными заболеваниями, кроме ХОБЛ. Таким образом, рекомендации по легочной реабилитации при других заболеваниях должны опираться на мнения экспертов, основанные на знаниях патофизиологии физической нагрузки и клиническом опыте. При назначении тренировок и использовании тренирующих программ следует учитывать вопросы безопасности тренировок, их необходимости и задачи реабилитации в каждом конкретном случае. Для каждого больного необходима тщательная оценка многочисленных факторов, ограничивающих его физические возможности. Следовательно, существуют некоторые особенности реабилитации больных без ХОБЛ.

При адекватном лечении больные бронхиальной астмой (БА) часто не имеют ограничений физической активности, связанных с легочной вентиляцией, поэтому у них можно достичь значительного физиологического результата при тренировках высокой интенсивности. Для минимизации бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, перед тренировкой рекомендуются применение бронходилататоров и подготовительный "разогревающий" период достаточной продолжительности с постепенным увеличением нагрузки. Для оценки бронхоконстрикции, индуцированной физической нагрузкой, целесообразно проводить нагрузочное кардиопульмональное тестирование [102]. Больные с муковисцидозом должны заниматься отдельно от других пациентов во избежание перекрестной контаминации бактериальной флорой дыхательных путей, которая часто бывает антибиотикорезистентной [103, 104]. Кроме того, пациенты и медперсонал должны строго соблюдать гигиенический режим. Больным рекомендуется

прием белковых и калорийных добавок в количестве, достаточном для покрытия метаболических потребностей организма во время физической тренировки [105], а также поддержание водно-солевого баланса [102, 106–108]. Показано, что легочная реабилитация улучшает переносимость физических нагрузок больными с бронхоэктазами [109]. У больных с интерстициальными заболеваниями легких особый акцент следует делать на ходьбе и рациональном расходовании энергии, поскольку у них одышка бывает тяжелой, и десатурация при нагрузке может трудно корректироваться ингаляциями кислорода. Ходьба и водные виды физических нагрузок низкой интенсивности идеально подходят больным с ожирением. Пациенты с дыхательными нарушениями, обусловленными нервно-мышечной патологией, для оптимизации функционального статуса могут нуждаться в адаптивном вспомогательном оборудовании. Режим нагрузок должен поддерживать хорошее состояние мышц, но не вызывать чрезмерную мышечную усталость [110].

Тяжелая легочная гипертензия до недавнего времени считалась противопоказанием к физическим тренировкам, однако тренирующие программы при непосредственном наблюдении медперсонала с учетом вида и интенсивности нагрузок могут дать хороший результат перед трансплантацией или для борьбы с функциональными ограничениями. Высокоинтенсивные нагрузки в этой популяции больных обычно не рекомендуются; применяют аэробные нагрузки низкой интенсивности, ходьбу и методики рационального расходования энергии. У больных с легочной гипертензией и нарушениями сердечного ритма можно использовать телеметрический мониторинг. При появлении болей в грудной клетке, головокружения или тремора нагрузка должны быть прекращена. Следует избегать нагрузок, вызывающих повышение внутригрудного давления (например, поднятие тяжестей) из-за риска синкопальных состояний и сосудистого коллапса. Во время нагрузки необходимо тщательно мониторировать артериальное давление и частоту пульса; больным, получающим лечение антикоагулянтами, следует избегать падений. Особое внимание нужно обращать на адекватную кислородотерапию, а также на то, что из-за тренировок не должна прерываться постоянная внутривенная терапия вазодилататорами.

Дополнительные методы для улучшения переносимости физических нагрузок

Максимальное улучшение легочной функции до начала физических тренировок. У больных с ограничением воздушного потока в дыхательных путях бронходилататоры обычно уменьшают одышку и улучшают переносимость физических нагрузок [111]. Этот эффект достигается не только за счет снижения сопротивления дыхательных путей, но также и за счет уменьшения динамической гиперинфляции и гиперинфляции в покое [112–115]. Таким образом, эф-

фективность бронходилататоров должна оцениваться не только по увеличению ОФВ₁, поскольку маркеры гиперинфляции, такие как инспираторная емкость, могут лучше отражать наблюдаемое клиническое улучшение на фоне нагрузки.

Бронхолитическая терапия может быть особенно эффективной у больных с мышечной утомляемостью [45, 116]. На фоне оптимальной бронходилатации основной причиной ограничения физической толерантности становится не одышка, а усталость ног, поэтому больным необходимо более активно тренировать периферические мышцы [115]. Этот пример ярко иллюстрирует возможный синергизм между фармакологическими и нефармакологическими методами лечения. Оптимизация бронхорасширяющей терапии в контексте программ легочной реабилитации для ХОБЛ приводит к заметному улучшению переносимости физической нагрузки, что позволяет больным повысить интенсивность тренировок [117].

Практические рекомендации. У больных с ограничением воздушного потока в дыхательных путях оптимальная бронхорасширяющая терапия должна назначаться до начала физических тренировок для улучшения переносимости нагрузок.

Кислород. Больные, получающие длительную кислородотерапию, должны продолжать ее и во время физических тренировок, но при этом они могут нуждаться в увеличении потока. Использование кислорода во время физических тренировок изучалось в двух различных популяциях: у больных с гипоксемией, индуцированной физической нагрузкой, и у больных без таковой. У больных с гипоксемией физические тренировки на фоне ингаляций кислорода сравнивались в рандомизированных контролируемых исследованиях с тренировками при дыхании атмосферным воздухом. В одном исследовании использование кислорода привело к значительному улучшению физической толерантности и уменьшению одышки [18]. В трех других исследованиях не получено достоверных различий между группами в переносимости физической нагрузки, выраженности одышки и КЖСЗ [118–120].

У больных без гипоксемии ингаляции кислорода также позволяли увеличивать интенсивность тренировок и улучшали переносимость физических нагрузок в лабораторных условиях даже при отсутствии десатурации, что, возможно, было связано со снижением уровня вентиляции на фоне нагрузки [19]. При тренировках с ингаляциями кислорода отмечалась тенденция к улучшению некоторых аспектов КЖ, хотя мощность исследования была недостаточной для оценки этих показателей. В другом исследовании назначение ингаляционного кислорода у больных со слабой гипоксемией вне программы легочной реабилитации не привело к улучшению физической толерантности или КЖСЗ [121]. Эти исследования дали ценную информацию, но не дают возможности клиницистам прогнозировать индиви-

дуальную реакцию больного на кислородотерапию на основании десатурации при физической нагрузке [122].

Практические рекомендации. Ингаляции кислорода во время легочной реабилитации независимо при наличии или отсутствии десатурации при физической нагрузке часто позволяют увеличить интенсивность тренировок и / или уменьшить выраженность респираторных симптомов в условиях клинических исследований. Однако в настоящее время остается неясным, насколько это распространяется на клинические результаты.

Неинвазивная механическая вентиляция легких. Неинвазивная вентиляция с положительным давлением (НВПД) уменьшает одышку и повышает физическую толерантность у определенной группы больных с хроническими респираторными заболеваниями, вероятно, за счет уменьшения острой нагрузки на дыхательные мышцы [123–129]. У больных с ХОБЛ и хронической дыхательной недостаточностью новая форма неинвазивной вентиляционной поддержки — пропорциональная вспомогательная вентиляция — позволяет повысить интенсивность тренировок, что ведет к большему увеличению максимальной переносимости физической нагрузки и является свидетельством истинной физиологической адаптации [130–132]. В одном исследовании показано, что добавление НВПД в ночное время в домашних условиях к легочной реабилитацией у больных тяжелой ХОБЛ улучшило физическую толерантность и качество жизни (КЖ), предположительно — за счет разгрузки дыхательных мышц в ночное время [133].

Практические рекомендации. У отдельных больных с тяжелыми хроническими респираторными заболеваниями и субоптимальным ответом на физическую нагрузку НВПД может расцениваться как дополнительный метод лечения, поскольку она позволяет повысить интенсивность физических тренировок благодаря разгрузке дыхательных мышц. Однако НВПД — достаточно сложный и трудоемкий метод лечения, поэтому он должен применяться только у больных, отвечающих на эту терапию. Для более точного определения роли НВПД в легочной реабилитации необходимы дальнейшие исследования.

Тренировка дыхательных мышц. Добавление тренировки инспираторных мышц к стандартной физической тренировке у больных с исходно низкой силой этих мышц, как было показано в нескольких исследованиях, улучшает переносимость физических нагрузок гораздо в большей степени, нежели только физическая тренировка [134–138]. У больных с менее выраженной слабостью дыхательных мышц эффективность сочетания тренировки инспираторных мышц и регулярных общих физических тренировок не доказана [139]. В литературе имеются сообщения о трех типах тренировок инспираторных мышц: тренировки инспираторным сопротивлением

[139], пороговой нагрузкой [140, 141] и нормокапническое гиперпноэ [142–144]. В настоящее время нет данных, свидетельствующих о преимуществах одного метода перед другими.

Практические рекомендации. Хотя имеющиеся данные не окончательные, тренировка инспираторных мышц может расцениваться как дополнение к легочной реабилитации в первую очередь у больных с доказанной или вероятной слабостью дыхательной мускулатуры.

Нервно-мышечная электрическая стимуляция. Нервно-мышечная электрическая стимуляция (НМЭС) представляет собой пассивную стимуляцию сократительной способности периферических мышц, что вызывает тренирующий эффект. НМЭС используется у больных с выраженной слабостью периферических мышц; это, как правило, прикованные к постели больные, получающие механическую вентиляцию, с выраженной дисфункцией периферических мышц [145, 146]. Применение НМЭС в комбинации с активной мобилизацией конечностей значительно увеличивает мышечную силу и сокращает период, необходимый больному, чтобы научиться пересаживаться с постели в кресло [147]. В одном исследовании показано, что больные, которым было отказано в проведении стандартной легочной реабилитации в связи с их состоянием, смогли участвовать в регулярных реабилитационных занятиях спустя 6 нед. НМЭС [145]. Одно из потенциальных преимуществ НМЭС заключается в том, что она может применяться в домашних условиях. Для более точного определения показаний и противопоказаний к НМЭС требуются более крупные исследования.

Практические рекомендации. НМЭС может использоваться как дополнительный метод лечения у лежачих больных с тяжелыми хроническими респираторными заболеваниями или больных, страдающих от выраженной слабости скелетной мускулатуры.

Раздел 3. Состав тела: нарушения и коррекция

Нарушения состава тела с точки зрения хронических легочных заболеваний

Нарушения телосложения, вероятно, присутствуют при всех респираторных заболеваниях в развернутой стадии. Однако большинство сообщений на сегодняшний день фокусируется на больных ХОБЛ, поэтому основной объем приведенной ниже информации относится к этому заболеванию. Дефицит веса наблюдается у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, в том числе у трети амбулаторных больных [148, 149] и 32–63 % больных, направляемых на легочную реабилитацию или участвовавших в клинических исследованиях [150–154]. У больных ХОБЛ с низким весом, и не только у них, часто

встречается атрофия мышц, связанная с ХОБЛ, поэтому простой скрининг как минимум должен быть компонентом стандартной легочной реабилитации. Проще всего это сделать, используя индекс массы тела (ИМТ), который определяется как вес в килограммах, разделенный на рост в метрах в квадрате. ИМТ < 21 кг/м² расценивается как недостаток веса, 21–25 кг/м² — нормальный вес, 25–30 кг/м² — избыточный вес и > 30 кг/м² — ожирение. Потеря веса > 10 % в течение последних 6 мес. или > 5 % в течение последнего месяца также является независимым неблагоприятным фактором прогноза заболеваемости и летальности при хронических легочных заболеваниях.

Однако вес тела и ИМТ не отражают точные изменения строения тела этих больных. Общую массу тела можно разделить на массу жировой и нежировой ткани. Масса нежировой ткани состоит из клеточной массы тела (внутренние органы, мышцы, кости) и воды. В клинически стабильном состоянии больного показатель массы нежировой ткани можно использовать для вычисления клеточной массы тела. Потерю массы нежировой ткани, характеризующуюся кахексией, на фоне хронических легочных заболеваний, таких как ХОБЛ, можно установить, измерив толщину кожной складки или используя биоимпедансный анализ (который определяет массу нежировой ткани) [155] либо двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (которая определяет тощую массу нежировой не костной ткани) [156]. Хотя уменьшение массы нежировой ткани обычно связано с потерей веса, оно может возникнуть и у больных со стабильным весом. Снижение массы нежировой ткани в значительной мере связано с атрофией отдельных мышечных волокон, особенно волокон II типа [68, 157, 158].

За последние два десятилетия потеря массы нежировой ткани изучалась и измерялась в нескольких исследованиях. Снижение массы нежировой ткани устанавливали по индексу нежировой массы (ИНМ), который представляет собой деление массы нежировой ткани на рост в квадрате и в норме составляет ниже 16 кг/м² у мужчин и ниже 15 кг/м² у женщин [159]. В европейских исследованиях масса нежировой ткани по этим критериям была снижена у 35 % больных с ХОБЛ, направленных в стационар для легочной реабилитации, и у 15 % амбулаторных больных с ХОБЛ [160–162], что подчеркивает высокую распространенность этого явления при хронических легочных заболеваниях.

Как показывают результаты теста с 12-минутной ходьбой [163, 160] и исследования VO_2max [164, 165], у больных с ХОБЛ при сниженной массе нежировой ткани физическая толерантность ниже, чем у таких же больных с сохраненной нежировой массой. Кроме того, при ХОБЛ снижается сила периферических мышц [38, 166–168, 163], хотя в разных группах мышц это выражено в разной степени [169]. Поскольку мышечная сила прямо пропорциональна

площади ее поперечного сечения, то при уменьшении мышечной массы следует ожидать снижения мышечной силы. Действительно, есть данные, что соотношение силы мышцы к массе нежировой ткани конечностей, выраженной в килограммах, одинаково у больных с ХОБЛ и контрольных лиц, что подтверждает теорию о том, что потеря мышечной массы является основным фактором, определяющим слабость конечностей [166]. Уменьшение массы нежировой ткани при ХОБЛ также приводит к снижению силы дыхательных мышц [167, 168], хотя степень слабости этих мышц, бесспорно, обусловлена неблагоприятными механическими условиями в результате изменения формы грудной клетки и гиперинфляции [170].

У больных с ХОБЛ, имеющих дефицит веса, КЖСЗ снижено в гораздо большей степени, чем у больных ХОБЛ с нормальным весом [171]. Более того, больные ХОБЛ со сниженной тощей массой имеют худший прогноз по сравнению с такими же больными с нормальной тощей массой [171]. Учитывая, что КЖСЗ ухудшается более значительно у больных ХОБЛ с нормальным весом тела и низкой массой нежировой ткани, чем у больных со сниженным весом, но нормальной нежировой массой, такое нарушение телосложения, по-видимому, является важным прогностическим фактором КЖСЗ, не зависящим от потери веса [163].

При ХОБЛ выявлена взаимосвязь между снижением веса тела и повышением летальности [172–174] вне зависимости от степени обструкции дыхательных путей [172] и, что более важно, у больных с ИМТ ниже 25 кг/м² увеличение веса сопровождалось снижением летальности [172, 175]. Поскольку было показано, что площадь поперечного сечения мышц бедра (при компьютерной томографии) у больных тяжелой ХОБЛ является более хорошим прогностическим фактором, чем ИМТ [176], потеря мышечной массы лучше прогнозирует летальность, чем вес тела. При одинаковом уменьшении массы нежировой ткани у больных ХОБЛ риск летальности одинаков как у больных с нормальным весом тела, так и с дефицитом веса.

Потеря веса может быть вызвана увеличением энергетических затрат и повышением активности метаболизма либо уменьшением объема потребляемой пищи; так или иначе, потеря мышечной массы является следствием дисбаланса между синтезом и расщеплением белков. Снижение общего энергетического баланса и метаболизма белков может возникать одновременно, но также может появляться и независимо друг от друга из-за нарушений регуляции метаболизма. Повышенный метаболизм может быть следствием системного воспаления при ХОБЛ [177, 178]. Общие энергетические затраты, отражающие состояние метаболизма у конкретного больного, включают затраты энергии в состоянии покоя и затраты энергии, связанные с физической активностью. У лиц, ведущих сидячий образ жизни, затра-

ты энергии в покое являются основной составной частью общих энергетических затрат и при ХОБЛ могут возрастать до 25 % [179]. При ХОБЛ также увеличиваются энергетические затраты, связанные с физической активностью, но в основе этих метаболических сдвигов у разных больных лежат различные механизмы [154]. В табл. 1 суммировано влияние телосложения на разные аспекты мышечной дисфункции.

Методы коррекции нарушений телосложения

Необходимость коррекции нарушений телосложения у больных с хроническими легочными заболеваниями состоит в следующем: 1) высокая распространенность нарушений телосложения у больных хронической респираторной патологией и их значительное влияние на летальность и заболеваемость; 2) более высокие потребности в калориях при физических тренировках в рамках легочной реабилитации, что при отсутствии лечения в дальнейшем может усугублять нарушения телосложения; 3) усиление эффекта физических тренировок.

Хотя потери веса тела и мышечной массы при хронической респираторной патологии полиэтиологичны и не до конца раскрыты, для прекращения потерь массы жировой и нежировой тканей применяются различные физиологические и фармакологические методики. Длительность большинства лечебных курсов от 2 до 3 мес., информация о более продолжительном лечении весьма ограничена. Оценка телосложения необходима в рамках общей диагностической работы у каждого больного для выбора метода лечения, направленного на конкретный механизм потери ткани.

Калорийные добавки. Калорийная поддержка необходима для достижения баланса между повышенными энергетическими потребностями и сохранением или восстановлением веса тела и массы жировой ткани. Это особенно важно у больных хроническими легочными заболеваниями, так как у многих из них имеется непроизвольное снижение веса и недостаточная эффективность мышц во время физических нагрузок. Адекватное потребление белка чрезвычайно важно для стимуляции белкового синтеза с целью поддержания и восстановления массы нежировой ткани у больных не только со сниженным, но и с нормальным весом [180].

Назначения калорийных добавок должны рассматриваться при следующих состояниях: ИМТ < 21 кг/м², непроизвольное снижение веса более чем на 10 % в течение последних 6 мес. или более чем на 5 % в течение последнего месяца либо уменьшение массы нежировой ткани или тощей массы тела. Коррекция питания первоначально должна заключаться в коррекции рациона пациента и назначении добавок, богатых энергетическими субстратами.

В ранних контролируемых клинических исследованиях назначение пероральных жидких питательных добавок без физической нагрузки восстанавли-

вало энергетический баланс и увеличивало вес тела у больных ХОБЛ с исходным дефицитом веса [181–183]. Эти ранние интервенционные исследования не оценивали соотношение массы жировой и нежировой тканей. Однако в большинстве повседневных ситуаций питательные добавки в качестве монотерапии не дают значительного увеличения веса тела [184]. Причиной этого может быть несколько факторов, в том числе уменьшение спонтанного потребления пищи [180, 185, 186], несоответствие питательных добавок суточному калоражу пищи и физической активности пациента [185], наличие системного воспаления [186]. Учитывая эти факторы, включение коррекции питания в стандартные реабилитационные программы должно улучшить их результаты. Например, в двух контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что питательные добавки на фоне физической тренировки под наблюдением медицинского работника повысили вес тела и массу нежировой ткани у больных ХОБЛ с дефицитом веса [168, 188]. На этом основании можно сделать вывод, что комбинированное лечение может привести к увеличению массы нежировой и жировой ткани в соотношении 2 : 1.

Физиологические методы лечения. Тренировка силы может привести к изолированному увеличению массы нежировой ткани за счет стимуляции белкового синтеза с помощью инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1). У больных с ХОБЛ и нормальным телосложением 8-недельные общефизические тренировки повысили вес тела в результате умеренного возрастания массы нежировой ткани, в то время как жировая масса имела тенденцию к уменьшению [189]. После 12 нед. аэробных тренировок в сочетании с тренировкой силы у больных ХОБЛ с нормальным весом увеличилась площадь поперечного сечения мышц бедра с обеих сторон, оцененная с помощью компьютерной томографии [190], но ИМТ не изменился. Такая разная динамика ИМТ может быть связана с различным питанием больных в разных исследованиях [191].

Фармакологическое лечение. Для увеличения веса тела и особенно массы нежировой ткани у больных ХОБЛ применяют несколько фармакологических стратегий. Наиболее активно в этом отношении изучались анаболические стероиды как в качестве монотерапии [192], так и в комбинации с легочной реабилитацией [184, 168]. В целом длительность лечения колебалась от 2 до 6 мес. Анаболические стероиды улучшали результаты легочной реабилитации за счет нескольких механизмов: 1) стимуляции синтеза белков непосредственно либо косвенным путем через взаимодействие с ИРФ-1; 2) регуляции гена миостатина; 3) антиглюкокортикоидной активности; 4) эритропоэтического действия. Низкие дозы анаболических стероидов, назначаемые в виде внутримышечных инъекций или перорально, увеличивали массу нежировой ткани, но не меняли жировую массу и в целом не вызывали неблагоприятных

эффектов [193]. У пациентов-мужчин с низким уровнем тестостерона назначение тестостерона приводило к увеличению мышечной массы. Этот эффект усиливался при одновременной тренировке сопротивлением (резистивной), за счет чего возрастала мышечная сила [194]. Неясно, повышали ли анаболические стероиды физическую толерантность и КЖ. Специфические показания к этому лечению до сих пор не определены.

Ростовые гормоны, которые являются мощными стимуляторами системного уровня ИРФ-1, увеличивали тощую массу тела у небольшого числа больных ХОБЛ с дефицитом веса, участвовавших в программах легочной реабилитации [195]. Умеренное улучшение телосложения сопровождалось увеличением переносимости физических нагрузок. Однако это дорогостоящее лечение с множеством нежелательных побочных эффектов, например задержкой в организме соли и воды, нарушением углеводного обмена. В настоящее время продолжаются исследования эффективности и безопасности ростовых рилизинг-гормонов в лечении нарушений телосложения и улучшения функционального статуса при ХОБЛ.

При хронической потере веса, например при СПИДе и раке, прогестационное вещество мегестрола ацетат повышает аппетит, увеличивает вес тела и стимулирует вентиляцию. У больных ХОБЛ со сниженным весом тела 8-недельное лечение этим препаратом дало разницу с плацебо в 2,5 кг веса. Однако этот результат достигался в основном за счет увеличения массы жировой ткани [196].

Современные исследования показывают, что некоторые физиологические и фармакологические лечебные методики способны регулировать массу жировой либо нежировой тканей у больных ХОБЛ. Хотя это лечение является безопасным только в течение короткого периода, и необходимы новые исследования для оценки его отдаленных результатов. Также нужны дальнейшие исследования для разработки оптимальных методов фармакологической коррекции потери мышечной массы при хронических легочных заболеваниях, включая комбинации физических тренировок с фармакотерапией в конкретных популяциях больных (в зависимости от тяжести болезни и механизма потери тканей), и для выявления взаимосвязи коррекции телосложения с функциональным улучшением и увеличением выживаемости.

Особенности больных с ожирением

Дыхательные нарушения, связанные с ожирением, увеличивают работу и кислородную цену дыхания [197], ухудшая переносимость физических нагрузок и КЖ [198–200] и приводя к инвалидизации. Ожирение само по себе при отсутствии паренхиматозных легочных заболеваний или патологии грудной стенки может вызвать значительные нарушения дыхания. К дыхательным расстройствам, связанным с ожирением, относятся нарушения механики дыха-

ния: уменьшение легочных объемов, снижение комплаенса дыхательной системы, повышение сопротивления мелких дыхательных путей, нарушения паттерна и регуляции дыхания [197, 201]. У больных с синдромом гиповентиляции на фоне ожирения в дневное время в покое отмечаются гипоксемия и повышение уровня карбонатов, нарушения центральной регуляции дыхания, снижение вентиляционного ответа на CO_2 , в ночное время — альвеолярная гиповентиляция [197, 201]. У лиц с обычным ожирением гипоксемия также может превышать ожидаемый уровень для данного возраста за счет плохой растяжимости базальных отделов легких, но PCO_2 в дневное время остается нормальным. У лиц с ожирением очень распространены обструктивное апноэ сна и альвеолярная гиповентиляция в ночные часы, которые могут быть причиной легочной гипертензии и развития легочного сердца [197, 202]. Ожирение также сопровождается повышенным риском тромбоэмболических заболеваний, аспирации и осложнений при механической вентиляции легких [197]. У многих больных с ожирением развивается клинически значимая дыхательная и / или сердечная недостаточность.

Легочная реабилитация идеально показана больным с нарушениями дыхания, вызванными ожирением, и лицам с легочными заболеваниями, у которых ожирение вносит определенный вклад в функциональные ограничения. Специфические лечебные мероприятия могут включать обучение правильному питанию, ограничение калорийности пищи, пропагандирование снижения веса, психологическую поддержку. Хотя отсутствуют установленные пределы снижения веса, которое должно быть достигнуто в результате легочной реабилитации, стандартная реабилитация лиц с ожирением также приводит к снижению веса и улучшает их функциональный статус и КЖ [203–205].

Практические рекомендации. Программы легочной реабилитации должны быть направлены на коррекцию нарушений телосложения, которые часто имеются при хронических легочных заболеваниях и которым не всегда уделяется должное внимание. В лечении могут использоваться калорийные добавки, фармакологические препараты или их комбинация.

Раздел 4. Самообучение больных

Образование больных остается ключевым компонентом стандартной легочной реабилитации, несмотря на трудности оценки ее прямого вклада в исход заболевания [5, 206, 207]. Образование охватывает все аспекты легочной реабилитации, начиная с момента постановки диагноза и продолжаясь до терминальных стадий заболевания, с равным участием самого пациента, его семьи, врача первичного звена, узкого специалиста и других работников здравоохранения.



Рис. 1. Стандартная цепочка модификации поведения. Печатается с разрешения авторов [210] (734)

Таблица 2
Способы повышения эффективности самоведения

Способ	Пример
Личный опыт и практика	Практическое обучение навыкам самоведения во время занятий реабилитацией. При возможности обучение в домашних условиях; изменение навыков по мере изменений в течении заболевания
Обратная связь и закрепление навыков	Во время визитов больного или контактов по телефону следует собирать критические замечания больного об эффективном применении им навыков самоведения; больные нуждаются в повторении и закреплении навыков
Анализ неуспешных случаев	Следует проанализировать негативный опыт и закрепить навыки, давшие положительный результат.
Косвенный опыт	Анализ опыта пациента, который успешно изменил свой образ жизни и получил положительный результат от самоведения

Тактика обучения пациентов, применяемая в легочной реабилитации, в последнее время меняется от традиционных дидактических лекций к самообучению [208]. Первый способ несет пациенту информацию о его заболевании и терапии, а новый подход обучает навыкам самостоятельного контроля над болезнью благодаря модификации образа жизни, что повышает эффективность самоведения и улучшает исход заболевания, в том числе и за счет повышения приверженности пациента лечению (рис. 1) [209, 210]. Под эффективностью самоведения подразумевают веру пациента в то, что он может изменить некоторые свои привычки и поведение с целью добиться определенного исхода заболевания [211]. Стратегия повышения эффективности самоведения приведена в табл. 2.

Программа обучения

Составление индивидуальной программы обучения основано на восполнении дефицита информации у пациента. Эти индивидуальные образовательные потребности и цели пациента должны определяться в начале обучения и оцениваться повторно на протяжении всей программы. Методы самоведения делают акцент на том, как соотносить требования болезни с повседневной жизнью. Образовательные темы приведены в табл. 3. Для больных с другими, чем ХОБЛ, заболеваниями важно, чтобы персонал, проводящий легочную реабилитацию, понимал патофизиологию этих заболеваний и соответствующие лечебные мероприятия, необходимые для каждой нозологической группы.

Профилактика и раннее лечение обострений респираторной патологии, информация о ведении больного в терминальной стадии заболевания, дыхательные приемы и гигиена бронхов являются важными образовательными темами, которые должны

включаться в легочную реабилитацию. Медицинские работники также должны знать, кто из больных нуждается в лечении табачной зависимости.

Профилактика и раннее лечение обострений. Самоведение включает инструкции больному по профилактике и раннему лечению обострений респираторной патологии. Под обострением понимают стойкое утяжеление симптоматики по сравнению с обычным состоянием больного [212]. Обострения ведут к более быстрому снижению легочной функции [213], нарастанию слабости периферических мышц [214], снижению КЖ [215], увеличению расходов здравоохранения [216, 217] и повышению летальности [218]. Показано, что раннее начало лечения ускоряет разрешение обострения [219] и уменьшает использо-

Таблица 3
Примеры тем для обучения

Дыхательные приемы
Нормальная легочная функция и патофизиология легочных заболеваний
Правильное применение лекарственных препаратов, включая кислород
Методы гигиены бронхов
Преимущества физических тренировок и поддержание физической активности
Рациональное расходование энергии и методики упрощения физических задач
Правильное питание
Устранение факторов, раздражающих дыхательные пути, в том числе курения
Профилактика и раннее лечение обострений респираторных заболеваний
Показания к обращению за медицинской помощью
Досуг, путешествия и сексуальная активность
Как справиться с хроническими легочными заболеваниями и поведение в терминальной стадии болезни
Борьба с тревожностью и беспокойством, в том числе методики релаксации и управление стрессом

вание ресурсов здравоохранения [220]. Пациенты должны быть инструктированы и быстро реагировать на начало обострения по заранее составленному плану мероприятий, спектр которых варьирует от заранее определенного медикаментозного лечения до обращения за медицинской помощью. Пример такого плана мероприятий можно найти на сайте www.livingwellwithcopd.com. Начало легочной реабилитации сразу после обострения ХОБЛ может уменьшить последующее использование ресурсов здравоохранения [64].

Ведение больных в терминальной стадии заболевания. Прогностическая неопределенность и нежелание работников здравоохранения формируют барьеры, препятствующие обсуждению ведения больных в терминальной стадии заболеваний. Легочная реабилитация является подходящей сферой деятельности для планирования ведения больных в развернутой стадии болезни и обсуждения вопросов паллиативной помощи [221, 222].

Дыхательные приемы. Дыхательные приемы подразумевают множество методик, включая дыхание через неплотно сомкнутые губы, активный выдох, диафрагмальное дыхание, адаптивные положения тела и координацию ритма дыхания с физической активностью. Эти методики направлены на улучшение регионарной вентиляции, газообмена, функции дыхательных мышц, уменьшение одышки, повышение физической толерантности и улучшение КЖ [223].

Дыхание через неплотно сомкнутые губы удлиняет активный выдох через полукруглые губы, что предотвращает экспираторный коллапс дыхательных путей. По сравнению со спонтанным дыханием эта методика снижает частоту дыхательных движений, уменьшает одышку и PaCO_2 , увеличивая дыхательный объем и сатурацию кислорода в покое [224]. Хотя влияние дыхания через неплотно сомкнутые губы на физическую толерантность не было убедительно продемонстрировано, многие больные с хроническими легочными заболеваниями инстинктивно используют такое дыхание и ощущают при этом уменьшение одышки.

Активный выдох и адаптивные положения тела направлены на уменьшение одышки, вероятно, за счет улучшения соотношения длины-напряжения либо геометрии диафрагмы. Методика диафрагмального дыхания заключается в выпячивании передней брюшной стенки на вдохе и уменьшении экскурсии верхних ребер. При этом оптимизируется движение грудной стенки и перераспределяется вентиляция, что снижает энергические затраты дыхания. Результаты последних контролируемых исследований не поощряют применение диафрагмального дыхания у больных с ХОБЛ [225, 226]. Наклон туловища вперед клинически эффективен при ХОБЛ и, вероятно, является наиболее приемлемым адаптивным положением тела [227]. Использование передвижной опоры при ходьбе позволяет наклоняться вперед, опираясь

на руки, что уменьшает одышку и улучшает физические возможности [228, 229].

Как и все остальные моменты стратегии самоведения больного, дыхательные приемы должны быть строго индивидуализированы. Обычно больные используют методики, которые в большей степени уменьшают выраженность симптомов [230].

Гигиена бронхов. Характерными чертами некоторых легочных заболеваний являются гиперпродукция мокроты и нарушения мукоцилиарного клиренса. Такие больные нуждаются в информации о важности гигиены бронхов и обучении методикам дренажа. В недавно выполненном обзоре сделан вывод, что у больных с ХОБЛ и бронхоэктазами комбинация дренажных положений, перкуссии и форсированного выдоха улучшает клиренс дыхательных путей, но не влияет на легочную функцию [231]. Применение маски с положительным давлением на выдохе и ассистированного откашливания были более эффективны при обострении ХОБЛ [232]. Авторы краткосрочных перекрестных исследований полагают, что дыхательная гимнастика с целью эвакуации мокроты из дыхательных путей особенно эффективна у больных муковисцидозом. Однако обзор материалов библиотеки Кохран не нашел четких научных доказательств этому [233].

Преимущества самоведения

Самоведение улучшает состояние здоровья и снижает потребность в медицинских услугах при многих хронических заболеваниях. Недавно проведенное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование [220] подтвердило, что многокомпонентные образовательные программы, ориентированные на выработку навыков самоведения, включавшие план купирования обострений и домашние физические тренировки, уменьшают частоту госпитализаций, обращений за неотложной помощью и незапланированных визитов к врачу и улучшают КЖСЗ. Однако эта преимущественная эффективность стандартного самоведения не подтверждена в других рандомизированных исследованиях [234]. Самоведение может быть особенно эффективно у больных со сниженным состоянием здоровья и / или частыми обострениями. Это благодатная почва для исследований.

Приверженность к лечению и перенос обучения и тренировок в домашние условия

Приверженность к лечению определена ВОЗ как степень соответствия поведения человека рекомендациям медицинского работника. Приверженность терапевтическим методам лечения является важнейшим моментом в ведении больных хроническими респираторными заболеваниями. Наиболее эффективные методы, усиливающие приверженность лечению, направлены на улучшение возможностей самоведения больного [235]. Степень приверженности лечению повышается, когда отношения между паци-

ентом и медицинским работником становятся партнерскими. Легочная реабилитация является сферой деятельности, которая укрепляет такое партнерство.

Хотя кратковременный успех легочной реабилитации с программой физических тренировок под наблюдением медперсонала достаточно доказан, остаются проблемы в осуществлении долговременного самоведения и физических тренировок в домашних условиях. Основная масса информации об отношении больных к физическим тренировкам получена из исследований, выполненных в популяциях больных с хроническими заболеваниями — не только с хроническими респираторными. В проспективных исследованиях с участием пожилых [236, 237] прогностическими факторами приверженности больных физическим тренировкам были эффективность самостоятельных тренировок и получение ожидаемого положительного результата от регулярных тренировок. Нерегулярность занятий и депрессия прогнозировали низкую приверженность к программам тренировки силы в домашних условиях [238]. В обзоре 27 перекрестных и 14 проспективных исследований больных в возрасте 65 лет и старше было показано, что образовательный уровень и предшествующая физическая подготовка положительно коррелировали с регулярностью тренировок [239]. Напротив, ощущение слабости и болезненности были наиболее значимыми преградами в занятиях физической реабилитацией. Это согласуется с результатами качественного исследования, выполненного у больных ХОБЛ [240]. Исследование продемонстрировало, что наиболее частыми препятствиями в изменении образа жизни больных ХОБЛ являются прогрессирование ХОБЛ и сопутствующие заболевания.

Одно из недавних исследований сравнивало традиционные и стимулированные стратегии в осуществлении программ легочной реабилитации [241]. Приверженность тренировкам была выше сразу после проведения реабилитационной программы и снижалась в обеих группах в течение последующих 6 мес. Наиболее частыми причинами низкой приверженности тренировкам были названы инфекции нижних дыхательных путей и обострения заболевания. Не будучи первоначальным объектом исследования, анализ приверженности домашним тренировкам и причины отказа от них дали важную информацию о паттернах и прогностических факторах модификации привычной физической активности после реабилитации. По-видимому, долгосрочные программы дают более долговременные эффекты [76, 242].

Таким образом, приверженность терапевтическим методам лечения, в том числе физическим программам, рассматривается как ключевой момент в ведении больных хроническими респираторными заболеваниями. Инструкции по индивидуальным навыкам самоведения являются краеугольным камнем в обеспечении долговременной приверженности лечению.

Практические рекомендации:

1. Образовательный компонент легочной реабилитации должен включать навыки самоведения.
2. Самоведение должно включать план раннего распознавания и лечения обострений и обсуждение ведения в терминальной стадии заболевания.
3. Отдельным больным можно рекомендовать применение дыхательных приемов и гигиены бронхов.
4. Особое внимание должно уделяться продолжению обучения и физических тренировок в домашних условиях.

Раздел 5. Психологические и социальные аспекты

Хронические респираторные заболевания связаны с повышенным риском появления тревожности, депрессии и других психических нарушений [243, 244]. Психологическая и социальная поддержка в рамках легочной реабилитации может облегчить адаптацию мышления и поведения больного.

Больные часто испытывают страх и беспокойство, связанные с ожиданием и появлением одышки [245]. Эта повышенная физиологическая готовность может вызывать или усиливать одышку и усугублять общую инвалидизацию. Негативные эмоции от болезни и невозможности заниматься привычной деятельностью могут быть причиной раздражительности, пессимизма и агрессивного поведения. На более поздних стадиях легочных заболеваний может возникать прогрессирующее чувство безнадежности и невозможности справиться с болезнью. Больные с хроническими респираторными заболеваниями, имеющие социальную поддержку, менее депрессивны и тревожны [246]. Больные, ранее страдавшие психическими расстройствами, крайне трудно адаптируются к хроническим респираторным заболеваниям, особенно если имели серьезные депрессивные или тревожные расстройства, психозы, злоупотребляли алкоголем или наркотиками.

Примерно у 45 % больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ часто встречаются депрессивные симптомы [247]. Тенденция к уменьшению социальной активности при наличии депрессий усиливает чувство изоляции как у самих больных, так и их близких. Депрессии и психические нарушения также ограничивают сексуальную активность. Подпороговая депрессия (клинически значимая депрессия, не соответствующая диагностическим критериям) появляется у 25 % пожилых больных с ХОБЛ [248].

Пожилые больные как с депрессивными, так и тревожными синдромами получают в значительной степени недостаточное лечение [247, 249]. Даже при адекватных лечебных рекомендациях многие больные отказываются от приема анксиолитиков и антидепрессантов из-за боязни побочных эффектов и лекарственной зависимости, отрицания болезни, финансовых трудностей или из-за опасений приема слишком большого количества лекарств [250].

Легкие и среднетяжелые нервно-психические расстройства могут быть результатом как депрессии, так и нарушений газообмена. Это приводит к нарушениям концентрации внимания, снижению памяти и когнитивным нарушениям [251] и в результате к трудностям в решении повседневных задач, снижению трудоспособности и недостаточному выполнению врачебных рекомендаций по лечению и самоведению [252]. У таких больных с подтвержденной гипоксемией следует обсудить назначение кислородотерапии.

Оценка и лечение

Первоначальное обследование больного должно включать психосоциальную оценку. Беседа с больным должна быть достаточной продолжительности, чтобы дать возможность больному подробно рассказать о психосоциальной адаптации к болезни. Вопросы должны затрагивать КЖ пациента, способность адаптироваться к болезни, самоведение, мотивацию, приверженность к лечению и нервно-психологические проблемы (например, состояние памяти, способность концентрировать внимание, решать повседневные проблемы и т. д.). Обычные чувства и эмоции, которые пациент выражает в этой части беседы, это чувство вины, гнев, возмущение, ощущение брошенности и одиночества, страх, беспокойство, безнадежность, печаль, жалость, тоска, напряженность, бессонница, плохие отношения в семье и т. д. [253]. Беседа с человеком, осуществляющим уход за пациентом (с согласия пациента), также помогает прояснить вопросы зависимости, межличностного конфликта и интимной жизни. Скрининговые вопросники, такие как Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии или Вопросник депрессии Бека, могут помочь в распознавании выраженной тревожности и депрессии [254, 255]. Если пациент выглядит депрессивным, возможна консультация психолога.

Создание системы адекватной психологической поддержки является важным компонентом легочной реабилитации [256]. Больные с хроническими респираторными заболеваниями получают положительный результат от психологической консультации по беспокоящим их вопросам, индивидуальной или групповой. Лечение депрессии значительно улучшает КЖ таких больных [257]. Однако если умеренно выраженные тревожность или депрессия могут быть разрешены в рамках программ легочной реабилитации, то больные со значительными психологическими нарушениями должны быть направлены к соответствующему специалисту до начала реабилитации.

Больные должны уметь распознавать симптомы стресса и владеть методиками самоведения. Релаксационные тренировки могут использовать методики мышечной релаксации, аутотренинг или йогу. Релаксационные записи в сочетании с методикой биологической обратной связи можно рекомендовать

для домашнего применения. Релаксационные тренировки должны входить в комплекс повседневных процедур для купирования одышки и панических эпизодов. Эффективные навыки борьбы с кризисными состояниями включают звуковые воздействия, успокаивающие упражнения; готовится руководство по борьбе со стрессом, разрешению проблем и определению источников и систем поддержки.

Деликатная проблема сексуальных отношений часто занимает центральное место в КЖ [258]. Нарушение сексуальной активности при хронических заболеваниях определяется многими факторами: отношениями пациента с супругом (супругой), степенью привязанности, общения и удовлетворения партнером. Общая информация может предоставляться больному во время образовательных занятий в небольших группах; специальные вопросы лучше всего обсуждать в беседах врача с больным один на один или вместе с супругой (супругом). В случаях выраженного внутрисемейного или межличностного конфликта рекомендуется направить больного к психологу или консультанту по вопросам семейных отношений.

Практические рекомендации:

1. Скрининг относительно тревожности и депрессии должен быть частью первичного обследования больного.
2. Хотя легкая или среднетяжелая депрессия или тревожность, обусловленные соматическим заболеванием, могут уменьшиться на фоне легочной реабилитации, больным со значительными психическими нарушениями необходима помощь соответствующего специалиста.
3. Рекомендуется создание системы адекватной психологической поддержки больным.

Раздел 6. Оценка результатов

Результаты легочной реабилитации можно оценить тремя различными способами: с точки зрения пациента, реабилитационной программы и общества. В данном разделе обсуждаются результаты реабилитации, касающиеся состояния больного. Анализ программ и социальные итоги реабилитации (использование ресурсов здравоохранения) будут рассмотрены позже в этом документе.

Оценка результатов реабилитации с точки зрения состояния пациента охватывает широкий диапазон от клинической неструктурированной оценки до использования специфических валидизованных тестов и вопросников, таких как внелабораторные тесты с физической нагрузкой и вопросники КЖСЗ. Они эффективны для оценки изменений в группах больных, участвующих в реабилитационных программах. Хотя применение этих способов структурированной оценки у конкретного больного с научной точки зрения исследовано недостаточно, клинический опыт допускает их использование в подобных условиях.

Кроме того, некоторые из методов оценки результатов также могут использоваться для первоначальной оценки состояния пациента. Например, кардиопульмональное нагрузочное тестирование применяют для оценки механизмов ограничения физической толерантности, для выработки рекомендаций по физической реабилитации, определения потребности больного в кислородотерапии и выявления противопоказаний к физическим тренировкам.

Больные направляются на легочную реабилитацию по нескольким причинам: если лекарственная терапия недостаточно уменьшает выраженность респираторных симптомов (одышки, усталости), если больные не удовлетворены своими возможностями переносить повседневные нагрузки и / или если они не удовлетворены КЖ. Таким образом, важными для больного результатами легочной реабилитации должны быть следующие: 1) контроль симптомов заболевания, 2) возможность переносить повседневные физические нагрузки, 3) толерантность к физической нагрузке, 4) КЖ. Влияние легочной реабилитации на эти показатели изучалось с помощью многочисленных тестов, шкал и вопросников, многие из которых представлены на сайте АТО <http://www.atsqol.org/qinst.asp>. Кроме того, руководство AACVPR по программам легочной реабилитации содержит практические рекомендации по применению критериев исхода реабилитации [5].

Заболевание пациента влияет и на членов его семьи за счет изменения роли больного в семье, его социальной активности, эмоционального стресса и финансовой нагрузки. О специфическом влиянии легочной реабилитации на состояние семьи больного известно очень мало.

Как и многие методы лечения, легочная реабилитация оказывает большое влияние на оценку исходов заболевания; однако, этот аспект по-прежнему требует тщательного изучения. Например, программы должны не только устанавливать степень положительного влияния на больного, но и анализировать, какой из компонентов реабилитации привел к этим результатам. Весомое заключение о положительных результатах реабилитации требует достоверных методов оценки. Обычно рекомендуется оценивать одышку, повседневную активность и физическую толерантность, поскольку эти параметры могут быть улучшены с помощью реабилитационных программ.

Несмотря на то, что значительный объем литературы посвящен эффективности реабилитации при других легочных заболеваниях, отличных от ХОБЛ [102, 103, 110, 259–268], уровень доказательности этих исследований не достиг той величины, как исследований ХОБЛ. Многие из методов оценки результатов реабилитации изучались только при ХОБЛ и нуждаются в предварительной валидации для определения их информативности при другой легочной патологии. Для таких больных можно применять вопросники общего типа, например вопросник SF-36 [269].

У больных с интерстициальными заболеваниями легких значительного улучшения функционального статуса можно добиться с помощью образовательных программ, выработки навыков купирования симптомов, рационального расходования энергии и ритмичного дыхания при физической активности, либо используя вспомогательное оборудование при повседневной активности. У больных с дыхательными расстройствами, обусловленными дегенеративными нервно-мышечными заболеваниями в развернутой стадии, также могут иметь ограниченные возможности для традиционных физических тренировок, но могут улучшить свой функциональный статус благодаря обучению, методикам эвакуации мокроты из дыхательных путей, рационального расходования энергии и ритмичного дыхания, использования вспомогательного оборудования и НВПД. Таким образом, у больных с хронической легочной патологией, отличной от ХОБЛ, медицинские работники должны широко использовать все способы легочной реабилитации. Результаты реабилитации должны оцениваться с учетом возраста и заболевания [270].

Способы оценки результатов реабилитации, описанные в данном разделе, наиболее часто применяются в легочной реабилитации и первоначально были разработаны для больных ХОБЛ. Для разработки способов оценки исходов реабилитации при других хронических легочных заболеваниях необходимы новые исследования. При отсутствии методов, специфичных для конкретного заболевания, оценка должна основываться на динамике симптомов и функциональных ограничений больных.

Оценка симптомов

Два основных симптома у больных, направляемых на легочную реабилитацию, — одышка и усталость [271–274]. Эти симптомы имеют сложные множественные механизмы возникновения [275, 276], и им посвящено множество обзоров [76, 275, 277]. По своей природе эти симптомы субъективны и могут оцениваться только со слов больного. В программах легочной реабилитации эти симптомы можно оценить двумя способами: 1) в "реальном времени", 2) по воспоминаниям пациента [278]. Эти подходы дают разные результаты.

Оценка симптомов в реальном времени дает ответ только на один вопрос: насколько выражена одышка или усталость у пациента в момент тестирования. С этой целью чаще всего применяют шкалу Борга [279] и визуально-аналоговую шкалу [280], которые одинаково информативны для оценки как одышки, так и усталости при физических тренировках или тестировании.

Оценка симптомов (одышки, усталости) по воспоминаниям обычно проводится с помощью вопросников. В некоторых из них нужно оценить в целом свое ощущение одышки, в других выраженность одышки соотносится с определенной активностью.

Большинство вопросников имеют сопоставимые психометрические характеристики, но некоторые первоначально были разработаны для исследовательских целей и поэтому не вполне удобны для использования в рамках легочной реабилитации. При выборе вопросника для применения в реабилитационных программах следует учитывать следующие моменты: время, необходимое для ответа на пункты вопросника, условия применения (может ли пациент самостоятельно заполнять анкету или это должен делать медработник), сложность подсчета баллов, стоимость приобретения вопросника, необходимость письменного согласия для использования вопросника. Другими моментами могут быть контекст, в котором оценивается симптом, построение вопросов о симптомах, период времени, в течение которого симптом оценивается.

Другими важными симптомами у больных, направленных на легочную реабилитацию, являются кашель и продукция мокроты. Информация о них обычно включается в некоторые вопросники и предназначена для обучающих занятий в рамках легочной реабилитации. Сегодня существуют вопросники, подробно оценивающие влияние кашля на состояние здоровья [281, 282], но их эффективность для оценки результатов легочной реабилитации не установлена.

Оценка функционального статуса

Важной целью реабилитации является улучшение возможностей больного осуществлять повседневную активность. Поскольку улучшение физической толерантности не всегда соответствует повышению повседневной активности, важна оценка функционального статуса больного. Она может осуществляться при непосредственном наблюдении или по рассказу больного. Например, можно наблюдать, как пациент выполняет определенные виды работы, и отмечать скорость и эффективность ее выполнения. Однако этот подход требует много времени, трудно стандартизуется и часто неприменим на практике. Большинство программ легочной реабилитации полагаются на самооценку больным уровня его физической активности как по интенсивности одышки, так и по степени его участия в повседневных жизненных ситуациях [283].

Существующий метод оценки активности во внелабораторных условиях заключается в использовании мониторов активности или детекторов движений [284]. Мониторы активности можно использовать в рамках реабилитации как объективный показатель повседневной активности пациента [285]. Существуют различные мониторы, от простых, как шагомер, которые подсчитывают число шагов, сделанных пациентом, до более сложных, как трехмерный акселерометр, который оценивает движения в трех измерениях. Такие приборы обычно более чувствительны к движениям нижних конечностей, чем рук. Некоторые больные при заполнении анкеты вопросника мо-

гут переоценивать свою степень активности по сравнению с непосредственной оценкой по видеозаписи или с помощью трехмерного акселерометра [286]. Роль мониторов активности в легочной реабилитации требует дальнейшего изучения.

Физическая толерантность

Физическую толерантность можно оценить несколькими путями, включая внелабораторные нагрузочные тесты, мониторы активности, кардиопульмональное нагрузочное тестирование. Внелабораторные нагрузочные тесты имеют несколько преимуществ: их легче проводить, они требуют минимума дополнительного оборудования, проводятся во внелабораторных условиях и чувствительны к изменениям на фоне легочной реабилитации. Скорость ходьбы в таких тестах может регулироваться самим пациентом (например, 6-минутный тест (6-МТ) [287–290]) или регулироваться извне (например, шаттл-тест с возрастающей нагрузкой или шаттл-тест на выносливость с постоянной нагрузкой [291, 292]). Во всех этих тестах измеряется пройденное расстояние. 6-МТ имеет наибольшее число вариантов при проведении [293–296], что можно минимизировать, используя опубликованные стандарты его выполнения [290]. Хотя эти тесты являются хорошими объективными инструментами для реабилитационных программ, не определено, насколько улучшение их результатов соответствует улучшениям повседневной активности больного.

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование представляет существенную помощь в первоначальной оценке физических возможностей пациента и определении режима физической реабилитации, но оно также эффективно используется и для оценки результатов лечения. Физиологические показатели, измеряемые в ходе тестирования, позволяют определить механизмы ограничения физической толерантности. Нагрузка при кардиопульмональном тестировании может возрастать до максимальной, ограниченной симптомами заболевания, либо иметь постоянный уровень. Из-за сложности и высокой стоимости оценка результатов лечения с помощью кардиопульмонального тестирования зачастую возможна только в специализированных центрах.

Оценка качества жизни

КЖ можно определить как разницу между желаемым и достигнутым уровнем жизни [297]. КЖСЗ фокусируется на тех сторонах жизни, которые зависят от состояния здоровья, и отражает влияние респираторных заболеваний (включая сопутствующие заболевания и лечение) на возможности выполнять повседневные виды деятельности или получать удовольствие от их выполнения [298]. При ХОБЛ особенно важным фактором, отрицательно влияющим на КЖСЗ, является высокая частота обострений [215, 299].

Индивидуальный компонент КЖ включает симптомы, функциональный статус, настроение и

социальные факторы. Эти компоненты можно оценить с помощью вопросников, как специальных, так и являющихся частью многокомпонентных шкал. При отдельном измерении каждого компонента он оценивается более подробно, и можно определить его вклад в общую картину. В легочной реабилитации используются как общие [300, 301], так и специальные респираторные вопросники [302, 303]. Они являются хорошо валидизированными инструментами оценки КЖ и представлены на сайте АТО <http://www.atsqol.org/>. Среди специальных респираторных вопросников КЖСЗ наиболее широко применяются вопросник Хронических Респираторных Заболеваний (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire* — CRQ) [302] и Респираторный вопросник госпиталя Св. Георгия (*Saint George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ) [303]. Хотя общие вопросники КЖСЗ, как правило, менее чувствительны и в меньшей степени выявляют изменения болезни, как спонтанные, так и на фоне лечения, была показана информативность вопросника SF-36 в выявлении улучшений на фоне легочной реабилитации [304]. Эффекты легочной реабилитации также были продемонстрированы с помощью вопросников CRQ и SGRQ [76, 305–307], причем оба вопросника определили порог клинической значимости этих улучшений [308, 309]. Однако, как было сказано ранее, роль использования этих вопросников для индивидуальной оценки конкретного больного не установлена. Исторически вопросник CRQ применялся в исследовательских целях и заполнялся исследователем на основании беседы с пациентом. Недавно разработана новая версия CRQ, пригодная для самостоятельного использования больным [310, 311].

Результаты реабилитации при хронической дыхательной недостаточности

Хронические респираторные заболевания, как обструктивные, так и рестриктивные, могут осложняться развитием хронической дыхательной недостаточности (ХДН). ХДН усугубляет негативное влияние болезни на жизнь и благополучие больного. Одним из основных последствий этого становится снижение возможностей больного заниматься повседневной деятельностью [312, 313]. Следовательно, у таких больных важным показателем эффективности лечения и реабилитации будет КЖ.

В ранних неконтролируемых исследованиях результаты легочной реабилитации оценивались у очень тяжелых больных [314, 315]. Недавно проведенное проспективное рандомизированное контролируемое исследование сравнивало эффект ранней общей реабилитации на фоне стандартной терапии с прогрессивным расширением активности больного на фоне такой же терапии у больных, госпитализированных в отделение интенсивной пульмонологии [316]. Легочная реабилитация значительно улучшала переносимость физических нагрузок и уменьшала одышку у этих больных. Однако в этом исследова-

нии не оценивалось КЖ. На сегодняшний день отсутствуют данные о влиянии легочной реабилитации на КЖ больных с ХДН. Тем не менее, важно описать возможности использования различных вопросников у очень тяжелых пульмонологических больных.

Общие вопросники исследуют многочисленные аспекты КЖ, такие как эмоциональные функции (например, смена настроения), повседневная активность, способность поддерживать взаимоотношения с обществом, активность в часы отдыха (например, хобби) [317]. Поскольку они разрабатывались не специально для респираторных заболеваний или больных с ХДН, они содержат немного пунктов, имеющих отношение к больным с ХДН. В результате этого общие вопросники недостаточно чувствительны к выявлению клинически значимых изменений на фоне лечения. Только вопросник SF-36 применялся у больных с длительной механической вентиляцией [318–320]. Однако эти исследования показали, что несмотря на широкое использование SF-36 у больных с длительной механической вентиляцией, он недостаточно чувствителен по многим параметрам для дифференциации больных, находящихся на механической вентиляции, от больных с другими состояниями.

Вопросники CRQ [302] и SGRQ [303] применялись у тяжелых больных с ХОБЛ: CRQ — при тяжелой ХОБЛ без ХДН [321], SGRQ — у больных с ХОБЛ, находящихся на механической вентиляции, либо с очень тяжелой ХОБЛ [322–325]. Поскольку оба эти вопросника не были специально разработаны для больных с ХДН, они не могли быть достаточно чувствительны для определения изменений у этих больных, что ограничивало их способность качественной и количественной оценки. Недавно специально для больных с ХДН разработан вопросник Фонда *Maugeri* по дыхательной недостаточности (*Maugeri Foundation Respiratory Failure Questionnaire*) MRF28 [325]. Пока данные об этом вопроснике ограничены [326, 327], и он не применялся в реабилитационных программах.

Практические рекомендации. Оценка изменений состояния пациента (симптомов, повседневной активности, физической толерантности и КЖСЗ) в результате реабилитации должна быть составной частью легочной реабилитации.

Раздел 7. Организация реабилитационных программ

Легочная реабилитация — часть медицинского обслуживания, которая отвечает требованиям общей реабилитации и достигает терапевтических целей за счет постоянного влияния на образ жизни больного. На практике составление и внедрение реабилитационных программ может широко варьировать в зависимости от традиций культуры и системы организации здравоохранения. Не существует единой международной формулы создания таких программ, поскольку их

структура отражает нужды здравоохранения конкретной страны. Вследствие этого подход к реабилитационным программам может значительно различаться. В некоторых странах реабилитация индивидуализирована, и программы разрабатываются так, чтобы получить максимальный эффект для конкретного больного. В других странах, особенно с ограниченными возможностями целью реабилитации может быть максимальная польза для популяции в целом. Какая бы стратегия ни была принята, программа должна учитывать интересы больного и его семьи и приводить к изменениям его образа жизни для сохранения положительного эффекта максимально долго. Как и для всех процессов в здравоохранении, сотрудники, занимающиеся реабилитацией больных, должны уметь продемонстрировать эффективность своей работы по результатам программ. Кроме того, программы должны учитывать интересы сотрудников и вопросы безопасности их здоровья. Эти вопросы организации реабилитации обсуждаются в данном разделе.

Оценка и отбор больных

Легочная реабилитация должна обсуждаться для всех больных с хроническими респираторными заболеваниями, имеющих постоянную симптоматику, ограничение физической активности и / или неспособных адаптироваться к своей болезни, несмотря на оптимальную лекарственную терапию. Критерии отбора больных, которые могут получить дополнительное улучшение в результате реабилитации, во многом основаны на анализе больных с ХОБЛ при небольшом объеме информации, описывающей реабилитацию при других хронических легочных заболеваниях [5]. У больных с разными легочными заболеваниями, но сходным уровнем нетрудоспособности эффект от реабилитации примерно одинаковый. Положительные результаты легочной реабилитации не зависят от возраста, пола, легочной функции и анамнеза курения. Легочная реабилитация обычно расценивается как необходимый компонент до и после хирургической редукции объема легочной ткани и трансплантации легких [328]. Прогностическим фактором хорошего эффекта реабилитации является слабость периферических мышц [329].

Состояние питания также влияет на результат реабилитации [186, 330, 331]. Выраженный дефицит питания и низкая масса нежировой ткани коррелируют с недостаточным эффектом реабилитации. Поскольку четкие критерии порогового снижения функционального статуса при отборе больных для реабилитационных программ отсутствуют, общим прогностическим показателем эффективности реабилитации может служить выраженность одышки в баллах, например, оцененная по шкале Медицинского исследовательского Совета (*Medical Research Council* — MRC; 3–5 баллов) [332]. Перед трансплантацией легких или хирургическим уменьшением объема легочной ткани возможно использование не-

которых специфических критериев отбора для реабилитации [333].

Критерии исключения. К критериям исключения относятся выраженные ортопедические или неврологические расстройства, снижающие подвижность больного или способность к сотрудничеству. Кроме того, занятия реабилитацией могут ограничиваться при плохо контролируемых сопутствующих заболеваниях, особенно психиатрических или при нестабильной кардиологической патологии. Некоторые центры не включают в реабилитационные программы курильщиков, хотя данные о различии в краткосрочных результатах реабилитации у курящих и некурящих больных отсутствуют.

Приверженность. Для получения максимального эффекта от легочной реабилитации необходима мотивация пациента. Данные о факторах, прогнозирующих отказ больного от занятий реабилитацией, отсутствуют. Факторами, которые предопределяют снижение приверженности в отдаленном периоде, являются социальная изоляция и продолжение курения [334].

Во многих программах процент выбывания больных составляет около 20 %, часто из-за других заболеваний или по организационным причинам. Необходимость длительного соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни, особенно регулярных физических тренировок, очень важна в легочной реабилитации и, вероятно, является одной из причин снижения эффекта реабилитации через 18–24 мес. Поддержание долговременной приверженности реабилитации обсуждается в данном разделе ниже.

Гипоксемия. Больные с гипоксемией в покое или при нагрузке не должны исключаться из реабилитационных программ, но должны использовать портативные источники кислорода по время занятий физкультурой. Кислородотерапия в данной ситуации призвана не только обеспечить безопасность больного, но также позволяет увеличивать интенсивность физических тренировок. В условиях исследований кислородотерапия во время физических тренировок у больных с ХОБЛ без гипоксемии улучшала функциональные способности [19, 20], хотя остается неясным, насколько это будет успешным в клинической практике.

Время назначения реабилитации. Реабилитация чаще проводится при клинической стабильности больного, чем в период обострения. Однако назначение легочной реабилитации во время или сразу после обострения имеет рациональную основу и, как было показано, тоже эффективно [64, 335–337]. Точное время начала реабилитации после обострения пока не установлено и является предметом сегодняшних исследований.

Место проведения реабилитации

Легочная реабилитация не требует определенной локализации и одинаково эффективна в самых различных условиях. Доказано, что правильно проводимая

легочная реабилитация дает клинический эффект во всех условиях. Однако прямое сравнение эффективности реабилитации в разных условиях сделано лишь в небольшом числе исследований.

Легочная реабилитация в стационаре может состоять из плановых программ, и больной госпитализируется непосредственно для участия в этих программах, либо реабилитация назначается стационарному больному, госпитализированному в связи с обострением. Эта клиническая ситуация больше подходит больным с выраженным ухудшением состояния и невозможностью ведения в домашних условиях либо с ограниченными возможностями посещения амбулаторных медицинских учреждений. Эффект реабилитации, проводимой в условиях стационара, аналогичен эффекту амбулаторной реабилитации [305]. Возможные недостатки легочной реабилитации в стационаре заключаются в более высокой стоимости и отсутствии медицинского страхования такого варианта медицинского обслуживания в некоторых странах.

Амбулаторная легочная реабилитация наиболее широко распространена и может проводиться либо в поликлиниках, либо на базе стационара. Преимуществами ее являются экономическая выгода, клиническая безопасность и наличие обученного персонала. Большинство исследований, описывающих эффективность легочной реабилитации, использовали амбулаторные реабилитационные программы на базе стационара.

Реабилитация в домашних условиях наиболее удобна для пациента и может иметь более продолжительную эффективность [337–339], однако при значительной инвалидизации больного домашняя реабилитация менее эффективна [306]. Недостатки домашней реабилитации состоят в отсутствии эффекта групповой поддержки, ограничении мультидисциплинарных возможностей, иногда в недостаточном оборудовании для физических тренировок, отсутствии медицинской помощи и необходимости оплаты визитов медработника.

Структура программ и штаты

Легочная реабилитация осуществляется мультидисциплинарной группой, структура которой зависит от популяции больных, бюджета программы, штатов и ресурсов. Группу возглавляет медицинский директор вместе с координатором программ. В США AACVPR выпускает рекомендации по программам на основе Клинических рекомендаций по программам легочной реабилитации [5]. Число медработников, занятых в реабилитационных программах, может быть различным: в США при занятиях физкультурой 1 сотрудник приходится на 4 больных и при образовательных занятиях — 1 сотрудник на 8 больных, в Великобритании 1 на 8 и 1 на 16 соответственно [332]. Хотя легочная реабилитация безопасна, желательно, чтобы персонал был обучен методам реанимации и в месте проведения занятий имелось соответствующее оборудование.

Легочная реабилитация начинается с оценки состояния пациента, после чего следует стандартная легочная реабилитационная программа, а затем разрабатывается стратегия для изменения образа жизни больного с целью сохранения достигнутого эффекта. Хотя краткосрочный эффект можно получить даже после 2-недельного стационарного курса, традиционные реабилитационные программы занимают обычно от 8 до 12 нед. в зависимости от индивидуальных особенностей больного и ответа на терапию. Более продолжительные программы имеют более долговременный эффект.

Контроль качества реабилитационных программ

Хороший результат можно получить даже при использовании простых программ, но более сложные позволяют создавать разнообразные программы физических тренировок, дают возможность проведения исследований и способны оказывать эффект на более сложных пациентов.

Эффект от легочной реабилитации наблюдается у большинства больных. Обычные показатели изменения состояния здоровья и функционального статуса пациента должны регистрироваться для количественной оценки выполнения больным программы. Для сопоставления эффективности программ в разных реабилитационных центрах необходим небольшой объем информации, позволяющий проводить контроль качества и накопление данных. Разработаны образцы местных стандартов [340].

Помимо накопления показателей эффективности реабилитации у конкретных больных, существуют некоторые способы оценки организации программ, которые обеспечивают контроль качества и непрерывное улучшение качества реабилитации. К ним относятся регистрация посещений занятий, соблюдение предписаний по реабилитации в домашних условиях, госпитализации в стационар, посещения клиник и степень удовлетворения пациента результатами реабилитации.

Долговременные стратегии

Немедленным результатом легочной реабилитации является уменьшение выраженности симптомов заболевания, улучшение функционального статуса и повышение КЖСЗ. Долгосрочной целью реабилитации является сохранение этих эффектов и снижение за их счет использования ресурсов здравоохранения, особенно за счет уменьшения числа и продолжительности госпитализаций, улучшения самоведения и снижения зависимости от медицинской помощи.

Длительность эффектов легочной реабилитации (концепция изменения образа жизни). В ограниченном числе исследований сообщается, что эффект легочной реабилитации постепенно снижается до исходного уровня через 6–12 мес., но через 1 год остается выше, чем в контрольных группах [341–346]. Улучшение КЖСЗ сохраняется более стойко, чем физическая толерантность, иногда в течение 2 лет после

реабилитации [242, 347, 348]. В некоторых исследованиях эти результаты сохраняются даже при отсутствии другой специфической поддерживающей терапии, демонстрируя, что изменение образа жизни влияет на поведение и привычки больного.

Структура программ и влияние длительности программ. Легочная реабилитация может входить в состав множества программ, которые сами по себе могут влиять на выраженность и продолжительность долговременных результатов. Улучшение физической толерантности в краткосрочных программах для стационарных больных сохраняется в течение 2 нед. [349]. Строгое сравнение зависимости эффекта от длительности различных программ физических тренировок пока не проведено, и степень улучшения функционального статуса и КЖ могут различаться [70]. Иногда состояние больного продолжает улучшаться даже после завершения программы, но такой результат пока изучен недостаточно.

Сохранение эффекта легочной реабилитации. Стратегии сохранения эффекта реабилитации включают продолжение занятий, поддерживающие программы и повторные курсы. Продолжение занятий в течение длительного периода, по-видимому, имеет небольшой дополнительный эффект [350]. В одном исследовании выявлено незначительное увеличение расстояния, пройденного в 6-МТ, и других показателей инвалидизации, у больных, занимавшихся реабилитацией в течение 18 мес., по сравнению с 3-месячной реабилитацией [351]. В этой области требуются дальнейшие исследования. Были проведены другие исследования по специальным поддерживающим мерам после традиционного курса реабилитации, но в настоящее время отсутствует единое мнение об их эффективности. Остается неясным, какая форма поддерживающей терапии предпочтительнее и как она должна применяться. Показана эффективность ежемесячных занятий и телефонной поддержки больных, но этот эффект быстро исчезал после прекращения лечения [352]. Повторные курсы реабилитации, вероятно, дают кратковременное улучшение, но не приводят к долгосрочным эффектам [353].

Другие методы поддержки (родственники, группы поддержки, схемы общения и т.д.). Существует множество разнообразных способов поддержки больных после завершения легочной реабилитации, включая изменения отношения лиц, осуществляющих уход за больным, посещение поддерживающих групп взаимопомощи, занятия физкультурой в общественных центрах. Данные, свидетельствующие о необходимости использования этих мер, отсутствуют, но эти методы могут обсуждаться.

Раздел 8. Использование ресурсов здравоохранения

Больные с хроническими респираторными заболеваниями во всем мире нуждаются в медицинской и социальной помощи. Хотя главной целью легочной

реабилитации является снижение уровня заболеваемости и повышение активности больных с хроническими респираторными заболеваниями, ее роль в ведении таких больных также должна оцениваться с точки зрения экономической эффективности. Роль легочной реабилитации в уменьшении потребности больных в использовании ресурсов здравоохранения является важным потенциальным результатом.

Легочная реабилитация является эффективным лечебным вмешательством у больных с инвалидизирующими хроническими легочными заболеваниями, однако очень немного исследований оценивали ее влияние на потребность больных в медицинской помощи. Реабилитационная программа для амбулаторных больных, состоявшая из 18 занятий в течение 6 нед., снизила число дней госпитализации и число вызовов врача на дом по сравнению со стандартным медицинским ведением [307]. При добавлении мультидисциплинарной легочной реабилитации к стандартному лечению больных с хроническими инвалидизирующими респираторными заболеваниями, традиционный анализ ее экономической эффективности показал, что программа являлась экономически эффективной и соотношение ее стоимости к расчетной продолжительности жизни (*quality-adjusted-life years* — QALY) находилось в рамках, позволявших считать ее экономически эффективной, следовательно, использование этой программы является финансово-выгодным для системы здравоохранения [354].

Больные с ХОБЛ, прошедшие обучение и получавшие поддержку на основе специфичных для конкретного заболевания принципов самоведения, реже госпитализировались, реже посещали отделения неотложной помощи и имели меньше незапланированных визитов к врачу [220]. Такое использование стратегий самоведения представляет интерес, поскольку не требует специализированных ресурсов и может использоваться в обычном практическом здравоохранении. В одном исследовании программа 18-недельной внебольничной легочной реабилитации приводила к снижению общей стоимости среднегодовых затрат на 344 доллара США на 1 больного. Это сопровождалось уменьшением использования ресурсов здравоохранения, прямых затрат и улучшению состояния здоровья больных с ХОБЛ независимо от тяжести заболевания [355].

Калифорнийская группа легочной реабилитации, использовавшая 10 внебольничных программ легочной реабилитации [340], представила дополнительные доказательства эффективности реабилитации в различных условиях в гетерогенных группах больных хроническими легочными заболеваниями. Это исследование, проведенное без участия контрольных групп, продемонстрировало значительное уменьшение ресурсов здравоохранения в течение 3 мес., предшествовавших реабилитации, что составило в среднем 2,6 дня госпитализации; 0,4 обращения за неотложной медицинской помощью; 4,4 ви-

зита к врачу и 2,9 телефонных консультаций. Спустя 18 мес. число дней госпитализации, визитов к врачу и телефонных консультаций уменьшилось. Необходимо дальнейшее изучение стоимости различных вариантов легочной реабилитации, ее краткосрочных и долгосрочных результатов для точной оценки экономической эффективности и экономии ресурсов здравоохранения, что должно сделать легочную реабилитацию более доступной.

Раздел 9. Заключение и дальнейшее развитие

За относительно короткий период времени легочная реабилитация стала краеугольным камнем общей стратегии ведения больных с ХОБЛ. Это подтверждается ключевым положением реабилитации в таких документах, как Стандарты АТО / ЕРО по диагностике и ведению больных с ХОБЛ [207] и Глобальная инициатива по хроническим обструктивным заболеваниям легких (GOLD) [206]. Улучшение физической выносливости, функционального статуса, КЖ и уменьшение одышки на фоне реабилитации более доказано, чем почти для всех других видов лечения ХОБЛ; появляются новые доказательства ее положительного влияния на использование ресурсов здравоохранения. Успех легочной реабилитации проистекает из ее воздействия на системные эффекты при хронической легочной патологии. Поскольку системное ухудшение присутствует почти при всех хронических легочных заболеваниях в той или иной степени, легочная реабилитация должна быть эффективной и при других видах хронической респираторной патологии помимо ХОБЛ.

Наука и внедрение легочной реабилитации в практику требуют ее развития одновременно в нескольких направлениях в последующие годы. Во-первых, легочная реабилитация должна стать доступной для всех больных, нуждающихся в ней. Это требует обучения работников здравоохранения всех уровней. Кроме того, необходимы совместные усилия для внедрения легочной реабилитации в качестве одного из основных направлений медицинской практики. Недавние исследования показали, что долгосрочные эффекты реабилитации, включая снижение затрат здравоохранения, достижимы при относительно небольшой стоимости лечебных мероприятий, что должно облегчить ее распространение [220, 307, 340, 354].

Во-вторых, требуются дальнейшие исследования для оптимизации эффективности легочной реабилитации, в том числе поиск более эффективных путей приспособления реабилитации к индивидуальным потребностям каждого больного. Это включает, например, определение оптимальной интенсивности и продолжительности физических тренировок, оценку влияния других, помимо физической тренировки, компонентов реабилитации. Продолжают развиваться вспомогательные методы, такие как гормо-

нальная терапия, кислородотерапия у больных без гипоксемии, неинвазивная легочная вентиляция; их эффективность предстоит выяснить. Показана научная обоснованность легочной реабилитации при респираторных заболеваниях, отличных от ХОБЛ; необходимо установить эффективность легочной реабилитации при этих состояниях в будущих клинических исследованиях.

В-третьих, необходимо разрабатывать способы сохранения эффектов легочной реабилитации, особенно за счет совершенствования долгосрочного самоведения и приверженности к физическим тренировкам в домашних условиях. Даже при доступности легочной реабилитации многие больные отказываются от посещения занятий [210, 305], и причины этих отказов изучены недостаточно. Требуется больше информации о причинах прекращения больными занятий и факторах, прогнозирующих такое поведение для разработки эффективных методик в этом направлении.

Наконец, требуются объединенные усилия для оценки влияния легочной реабилитации на выживаемость, поскольку вполне вероятно, что она может благоприятно повлиять на этот параметр. Легочная реабилитация улучшает функциональный статус, КЖ и уменьшает одышку — показатели, каждый из которых прогнозирует летальность [356–359]. Для исследования этого возможного эффекта необходимы крупные проспективные контролируемые исследования.

После выпуска предыдущих рекомендаций появилось большое количество теоретической и практической информации, что привело к выделению легочной реабилитации в отдельное научное направление. Авторы надеются на развитие этого процесса, оптимизацию его результатов и расширение области исследований.

Данный документ подготовлен подкомитетом Ассамблеи по медицинскому уходу Секции по легочной реабилитации.

Литература

1. Grone O., Garcia-Barbero M. Integrated care: apposition paper of the WHO European office for integrated health careservices. *Int. J. Integr. Care* 2001; 1: 1–15.
2. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation — 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1666–1682.
3. Donner C.F., Muir J.F. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 744–757.
4. American College of Chest Physicians, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR Evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. *Chest* 1997; 112: 1363–1396.

5. Zu Wallack R.Z., Crouch R., eds. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for pulmonary rehabilitation programs, 3rd ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.
6. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172:19–38.
7. Janson C., Bjornsson E., Hetta J., Boman G. Anxiety and depression in relation to respiratory symptoms and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 930–934.
8. Parekh P.I., Blumenthal J.A., Babyak M.A. et al. Psychiatric disorder and quality of life in patients awaiting lung transplantation. *Chest* 2003; 124: 1682–1688.
9. Borak J., Chodosowska E., Matuszewski A., Zielinski J. Emotional status does not alter exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 370–373.
10. Weisman I.M., Zeballos R.J. An integrative approach to cardiopulmonary exercise testing. In: Weisman I.M., Zeballos R.J., eds. Clinical exercise testing. Prog. Respir. Res. Basel, Switzerland: Karger; 2002; 32: 300–322.
11. Hyatt R.E. Expiratory flow limitation. *J. Appl. Physiol.* 1983; 55:1–7.
12. Pride N.B., Macklem P.T. Lung mechanics in disease. In: Fishman A.P., ed. Handbook of physiology. Bethesda, M.D.: Oxford University Press. American Physiological Society; 659–692.
13. Johnson B.D., Weisman I.M., Zeballos R.J., Beck K.C. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation to exercise: the exercise tidal volume loop. *Chest* 1999; 116: 488–503.
14. O'Donnell D.E., Revill S.M., Webb K.A. Dynamic hyperinflation and exercise in tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 770–777.
15. Aliverti A., Stevenson N., Dellaca R.L. et al. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59: 210–216.
16. Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H. et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 269–275.
17. Somfay A., Porszasz J., Lee S.M., Casaburi R. Effect of hyperoxia on gas exchange and lactate kinetics following exercise onset in nonhypoxemic COPD patients. *Chest* 2002; 121: 393–400.
18. O'Donnell D.E., D'Arsigny C., Webb K.A. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation in advanced COPD. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001; 163: 892–898.
19. Emtner M., Porszasz J., Burns M. et al. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1034–1042.
20. Somfay A., Porszasz J., Lee S.M., Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 77–84.
21. Fujimoto K., Matsuzawa Y., Yamaguchi S., Koizumi T., Kubo K. Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in patients with COPD with mild hypoxemia. *Chest* 2002; 122: 457–463.
22. Maltais F., Simon M., Jobin J. et al. Effects of oxygen on lower limb blood flow and O₂ uptake during exercise in COPD. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33: 916–922.
23. World Health Organization. Definition of chronic cor pulmonale. *Circulation* 1963; 27: 594–615.
24. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smoker and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 632–638.
25. Voelkel N.F., Tudor R.M. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a model for what human disease? *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 733–738.
26. Chetty K.G., Brown S.E., Light R.W. Improved exercise tolerance of the policy the midlung patient following phlebectomy. *Am. J. Med.* 1983; 74: 415–420.
27. Sietsema K. Cardiovascular limitations in chronic pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33: S656–S661.
28. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part one. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 833–852.
29. Butler J., Schrijen F., Henriquez A., Polu J.M., Albert R.K. Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 350–354.
30. Chabot F., Schrijen F., Poincelot F., Polu J.M. Interpretation of high wedge pressure on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology* 2001; 95: 139–145.
31. Casaburi R., Patessio A., Ioli F. et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 9–18.
32. Puente-Maestu L., Sanz M.L., Sanz P. et al. Effects of two types of training on pulmonary and cardiac responses to moderate exercise in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2000; 15:1026–1032.
33. Casaburi R., Porszasz J., Burns M.R. et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1541–1551.
34. Maltais F., LeBlanc P., Jobin J. Intensity of training and physiological adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 555–561.
35. Schols A.M., Soeters P.B., Dingemans A.M. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1151–1156.
36. American Thoracic Society / European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: S1–S40.
37. Bernard S., LeBlanc P., Whittom F. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 629–634.
38. Gosselink R., Troosters T., Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 976–980.
39. Franssen F.M., Wouters E.F., Baarends E.M., Akkermans M.A., Schols A.M. Arm mechanical efficiency and arm exercise capacity are relatively preserved in chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34: 1570–1576.
40. Gea J.G., Pasto M., Carmona M.A. et al. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 939–945.
41. *Maltais F., Simard A.A., Simard C. et al.* Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 288–293.
 42. *Maltais F., Jobin J., Sullivan M.J. et al.* Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J. Appl. Physiol.* 1998; 84:1573–1580.
 43. *Killian K.J., LeBlanc P., Martin D.H. et al.* Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 935–940.
 44. *Jeffery M.M., Kufel T.J., Pineda L.* Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 447–453.
 45. *Saey D., Debigare R., LeBlanc P. et al.* Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 425–430.
 46. *Levine S., Kaiser L., Leferovich J., Tikunov B.* Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1799–1806.
 47. *Levine S., Gregory C., Nguyen T. et al.* Bioenergetic adaptation of individual human diaphragmatic myofibers to severe COPD. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92: 1205–1213.
 48. *Similowski T., Yan S., Gauthier A.P., Macklem P.T., Bellemare F.* Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 917–923.
 49. *Orozco-Levi M., Gea J., Lloreta J.L. et al.* Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 371–378.
 50. *Doucet M., Debigare R., Joanisse D.R., Cote C. et al.* Adaptation of the diaphragm and the vastus lateralis in mild-to-moderate COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 971–979.
 51. *Decramer M., Demedts M., Rochette F., Billiet L.* Maximal transrespiratory pressures in obstructive lung disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1980; 16: 479–490.
 52. *Rochester D.F., Braun N.M.* Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 42–47.
 53. *Perez T., Becquart L.A., Stach B., Wallaert B., Tonnel A.B.* Inspiratory muscle strength and endurance in steroid-dependent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 610–615.
 54. *Polkey M.I., Kyroussis D., Hamnegard C.H. et al.* Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1310–1317.
 55. *Begin P., Grassino A.* Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 905–912.
 56. *Killian K.J., Jones N.L.* Respiratory muscles and dyspnea. *Clin. Chest Med.* 1988; 9: 237–248.
 57. *Hamilton A.L., Killian K.J., Summers E., Jones N.L.* Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2021–2031.
 58. *Heijdra Y.F., Dekhuijzen P.N., van Herwaarden C.L., Folgering H.T.* Nocturnal saturation improves by target-flow inspiratory muscle training in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 260–265.
 59. *O'Donnell D.E., Bertley J.C., Chau L.K., Webb K.A.* Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 109–115.
 60. *Sheel A.W., Derchak P.A., Pegelow D.F., Dempsey J.A.* Threshold effects of respiratory muscle work on limb vascular resistance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 282: H1732–H1738.
 61. *Sala E., Roca J., Marrades R.M., Alonso J. et al.* Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1726–1734.
 62. *Bernard S., Whittom F., LeBlanc P. et al.* Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159:896–900.
 63. *Maltais F., LeBlanc P., Simard C. et al.* Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 442–447.
 64. *Puhan M.A., Scharplatz M., Troosters T., Steurer J.* Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality: a systematic review. *Respir. Res.* 2005; 6: 54.
 65. *Emery C.F., Leatherman N.E., Burker E.J., MacIntyre N.R.* Psychological outcomes of a pulmonary rehabilitation program. *Chest* 1991; 100: 613–617.
 66. *Emery C.F., Schein R.L., Hauck E.R., MacIntyre N.R.* Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychol.* 1998; 17: 232–240.
 67. *O'Donnell D.E., McGuire M., Samis L., Webb K.A.* The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2005–2013.
 68. *Whittom F., Jobin J., Simard P.M. et al.* Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998; 30: 1467–1474.
 69. American Thoracic Society / American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 211–277.
 70. *Green R.H., Singh S.J., Williams J., Morgan M.D.* A randomized controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56:143–145.
 71. *Plankeel J.F., McMullen B., MacIntyre N.R.* Exercise outcomes after pulmonary rehabilitation depend on the initial mechanisms of exercise limitation among non-oxygen-dependent COPD patients. *Chest* 2005; 127: 110–116.
 72. *Rossi G., Florini F., Romagnoli M. et al.* Length and clinical effectiveness of pulmonary rehabilitation in outpatients with chronic airway obstruction. *Chest* 2005; 127: 105–109.
 73. *Fuchs-Climent D., LeGallais D., Varray A. et al.* Quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease: effects of a short and intensive inpatient rehabilitation program. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1999; 78: 330–335.

74. *Salman G.F., Mosier M.C., Beasley B.W., Calkins D.R.* Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Gen. Intern. Med.* 2003; 18: 213–221.
75. World Health Organization. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
76. *Lacasse Y., Brosseau L., Milne S. et al.* Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 3: CD003793.
77. *Ringbaek T.J., Broendum E., Hemmingsen L. et al.* Rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: exercise twice a week is not sufficient! *Respir. Med.* 2000; 94: 150–154.
78. *Puente-Maestu L., Sanz M.L., Sanz P. et al.* Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 517–525.
79. *Vogiatzis I., Nanas S., Roussos C.* Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 12–19.
80. *Engstrom C.P., Persson L.O., Larsson S., Sullivan M.* Long-term effects of a pulmonary rehabilitation programme in out patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled study. *Scand. J. Rehabil. Med.* 1999; 31: 207–213.
81. *Clark C.J., Cochrane L., Mackay E.* Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2590–2596.
82. *Normandin E.A., McCusker C., Connors M., Vale F., Gerardi D., Zu Wallack R.L.* An evaluation of two approaches to exercise conditioning in pulmonary rehabilitation. *Chest* 2002; 121: 1085–1091.
83. *Vallet G., Ahmaidi S., Serres I. et al.* Comparison of two training programmes in chronic airway limitation patients: standardized versus in individualized protocols. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 114–122.
84. *Punzal P.A., Ries A.L., Kaplan R.W., Prewitt L.M.* Maximum intensity exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 618–623.
85. *Horowitz M.B., Littenberg B., Mahler D.A.* Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest* 1996; 109: 1169–1175.
86. *Chida M., Inase N., Ichioka M., Miyazato I., Marumo F.* Ratings of perceived exertion in chronic obstructive pulmonary disease: a possible indicator for exercise training in patients with this disease. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1991; 62: 390–393.
87. *Mahler D.A., Ward J., Mejia-Alfaro R.* Stability of dyspnea ratings after exercise training in patients with COPD. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35: 1083–1087.
88. *Lake F.R., Henderson K., Briffa T. et al.* Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97: 1077–1082.
89. *Couser J.I. Jr., Martinez F.J., Celli B.R.* Pulmonary rehabilitation that includes arm exercise reduces metabolic and ventilatory requirements for simple arm elevation. *Chest* 1993; 103: 37–41.
90. *Epstein S.K., Celli B.R., Martinez F.J. et al.* Arm training reduces the VO₂ and VE cost of unsupported arm exercise and elevation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 1997; 17: 171–177.
91. *Casaburi R., Porszasz J., Burns M.R. et al.* Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1541–1551.
92. *O'Donnell D.E., McGuire M., Samis L., Webb K.A.* General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1489–1497.
93. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998; 30: 992–1008.
94. *Coppoolse R., Schols A.M., Baarends E.M. et al.* Interval versus continuous training in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 258–263.
95. *Gosselink R., Troosters T., Decramer M.* Effects of exercise training in COPD patients: interval versus endurance training. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 2S.
96. *Simpson K., Killian K., McCartney N., Stubbing D.G., Jones N.L.* Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47: 70–77.
97. *Bernard S., Whittom F., LeBlanc P. et al.* Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 896–901.
98. *Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al.* Resistance versus endurance training in patients with COPD and skeletal muscle weakness. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 1072–1078.
99. *Ortega F., Toral J., Cejudo P. et al.* Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 669–674.
100. *Clark C.J., Cochrane L.M., Mackay E., Paton B.* Skeletal muscle strength and endurance in patients with mild COPD and the effects of weight training. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 92–97.
101. *O'Shea S.D., Taylor N.F., Paratz J.* Peripheral muscle strength training in COPD: a systematic review. *Chest* 2004; 126: 903–914.
102. *Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al.* Guidelines for methacholine and exercise challenge. Official Statement of the American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 309–329.
103. *Moorcroft A.J., Dodd M.E., Webb A.K.* Exercise limitations and training for patients with cystic fibrosis. *Disabil. Rehabil.* 1998; 20: 247–253.
104. *Gulmans V.A.M., de Meer K., Brackel H.J.L. et al.* Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence and acceptability. *Pediatr. Pulmonol.* 1999; 28: 39–46.
105. *Heijerman H.G.M.* Chronic obstructive lung disease and respiratory muscle function: the role of nutrition and exercise training in cystic fibrosis. *Respir. Med.* 1993; 87: 49–51.
106. *Orenstein D.M., Noyes B.E.* Cystic fibrosis. In: Casaburi R., Petty T., eds. *Principles and practice of pulmonary rehabilitation*. Philadelphia: WB Saunders; 1993; 439–458.
107. *Murphy S.* Cystic fibrosis in adults: diagnosis and management. *Clin. Chest Med.* 1987; 8: 695–710.
108. *Boas S.R.* Exercise recommendations for individuals with cystic fibrosis. *Sports Med.* 1997; 1: 17–37.

109. Newall C., Stockley R.A., Hill S.L. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax* 2005; 60: 943–948.
110. Bach J.R. Pulmonary rehabilitation in neuromuscular disorders. *Neurology* 1993; 14: 515–529.
111. Casaburi R., Kukafka D., Cooper D.B., Kesten S. Improvement in exercise endurance with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients [abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: A756.
112. Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 967–975.
113. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1557–1565.
114. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
115. O'Donnell D.E., Voduc N., Fitzpatrick M., Webb K.A. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 86–94.
116. Gandevia S.C. The perception of motor commands or effort during muscular paralysis. *Brain* 1982; 105: 151–159.
117. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B. et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 809–817.
118. Garrod R., Paul E.A., Wedzicha J.A. Supplemental oxygen during pulmonary rehabilitation in patients with COPD with exercise hypoxaemia. *Thorax* 2000; 55: 539–543.
119. Rooyackers J.M., Dekhuijzen P.N., van Herwaarden C.L., Folgering H.T. Training with supplemental oxygen in patients with COPD and hypoxaemia at peak exercise. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1278–1284.
120. Wadell K., Henriksson-Larsen K., Lundgren R. Physical training with and without oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced hypoxaemia. *J. Rehabil. Med.* 2001; 33: 200–205.
121. McDonald C.F., Blyth C.M., Lazarus M.D. et al. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1616–1619.
122. Jolly E.C., Di B.V., Aguirre L. et al. Effects of supplemental oxygen during activity in patients with advanced COPD without severe resting hypoxemia. *Chest* 2001; 120: 437–443.
123. Ambrosino N., Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 313–322.
124. O'Donnell D.E., Sanii R., Giesbrecht G., Younes M. Effect of continuous positive airway pressure on respiratory sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during submaximal exercise. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 1185–1191.
125. O'Donnell D.E., Sanii R., Younes M. Improvement in exercise endurance in patients with chronic airflow limitation using continuous positive airway pressure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 1510–1514.
126. Petrof B.J., Calderini E., Gottfried S.B. Effect of CPAP on respiratory effort and dyspnea during exercise in severe COPD. *J. Appl. Physiol.* 1990; 69: 179–188.
127. Keilty S.E., Ponte J., Fleming T.A., Moxham J. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 990–994.
128. Maltais F., Reissmann H., Gottfried S.B. Pressure support reduces inspiratory effort and dyspnea during exercise in chronic airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1027–1033.
129. Polkey M.I., Kyroussis D., Mills G.H. et al. Inspiratory pressure support reduces slowing of inspiratory muscle relaxation rate during exhaustive tread mill walking in severe COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1146–1150.
130. Hawkins P., Johnson L.C., Nikolettou D. et al. Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 853–859.
131. Bianchi L., Foglio K., Porta R. et al. Lack of additional effect of adjunct of assisted ventilation to pulmonary rehabilitation in mild COPD patients. *Respir. Med.* 2002; 96: 359–367.
132. Johnson J.E., Gavin D.J., Adams-Dramiga S. Effect of training with Heliox and noninvasive positive pressure ventilation on exercise ability in patients with severe COPD. *Chest* 2002; 122: 464–472.
133. Garrod R., Mikelsons C., Paul E.A., Wedzicha J.A. Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1335–1341.
134. Larson J.L., Kim M.J., Sharp J.T., Larson D.A. Inspiratory muscle training with a pressure threshold breathing device in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 689–696.
135. Lisboa C., Villafranca C., Leiva A. et al. Inspiratory muscle training in chronic air flow limitation: effect on exercise performance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 537–542.
136. Dekhuijzen P.N., Folgering H.T., van Herwaarden C.L. Target-flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 1991; 99: 128–133.
137. Wanke T., Formanek D., Lahrmann H. et al. Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 2205–2211.
138. Lotters F., Van Tol B., Kwakkel G., Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 570–576.
139. Belman M.J., Shadmehr R. Targeted resistive ventilatory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65: 2726–2735.
140. Nickerson B.G., Keens T.G. Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. *J. Appl. Physiol.* 1982; 52: 768–772.
141. Gosselink R., Wagenaar R.C., Decramer M. Reliability of a commercially available threshold loading device in healthy subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 601–605.
142. Leith D.E., Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J. Appl. Physiol.* 1976; 41: 508–516.

143. Scherer T.A., Spengler C.M., Owassapian D. et al. Respiratory muscle endurance training in chronic obstructive pulmonary disease: impact on exercise capacity, dyspnea, and quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1709–1714.
144. Boutellier U., Piwko P. The respiratory system as an exercise limiting factor in normal sedentary subjects. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1992; 64: 145–152.
145. Neder J.A., Sword D., Ward S.A. et al. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2002; 57: 333–337.
146. Bourjeily-Habr G., Rochester C., Palermo F. et al. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 1045–1049.
147. Zanotti E., Felicetti G., Maini M., Fracchia C. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003; 124: 292–296.
148. Engelen M.P.K.J., Schols A.M.W.J., Baken W.C., Wesseling G.J., Wouters E.F. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in outpatients with COPD. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1793–1797.
149. De Benedetto F., Del Ponte A., Marinari S., Spacone A. In COPD patients, body weight excess can mask lean tissue depletion: a simple method of estimation. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2000; 55: 273–278.
150. Openbrier D.R., Irwin M.M., Rogers R.M., Gottlieb G.P. et al. Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Chest* 1983; 83: 17–22.
151. Braun S.R., Keim N.L., Dixon R.M. et al. The prevalence and determinants of nutritional changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1984; 86: 558–563.
152. Fiaccadori E., Del Canale S., Coffrini E. et al. Hypercapnic-hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD): influence of severity of COPD on nutritional status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988; 48: 680–685.
153. Schols A.M.W.J., Soeters P.B., Dingemans A.M.C. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1151–1156.
154. Baarends E.M., Schols A.M., Mostert R., Wouters E.F. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2807–2813.
155. Schols A.M.W.J., Fredrix E.W., Soeters P.B., Westerterp K.R., Wouters E.F.M. Resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 5: 983–987.
156. Engelen M.P.K.J., Schols A.M.W.J., Heidendal G.A.K., Wouters E.F.M. Dual-energy X-ray absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 1298–1303.
157. Hughes R.L., Katz H., Sahgal V. et al. Fibersize and energy metabolites in five separate muscles from patients with chronic obstructive lung diseases. *Respiration (Herrlisheim)* 1983; 44: 321–328.
158. Gosker H.R., Engelen M.P., van Mameren H. et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 113–119.
159. VanItallie T.B., Yang M.U., Heymsfeld S.B. et al. Height-normalized in dices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 52: 953–959.
160. Schols A.M., Soeters P.B., Dingemans A.M.C. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1151–1156.
161. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J., Morgan M.D. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 626–631.
162. Engelen M.P.K.J., Schols A.M.W.J. et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in outpatients with COPD. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1793–1797.
163. Mostert R., Goris A., Weling-Scheepers C. et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94: 859–867.
164. Baarends E.M., Schols A.M., Mostert R., Wouters E.F. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive lung disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2807–2813.
165. Kobayashi A., Yoneda T., Yoshikawa M. et al. The relation of fat-free mass to maximum exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2000; 178: 119–127.
166. Engelen M.P., Deutz N.E., Wouters E.F., Schols A.M. Enhanced levels of whole-body protein turn over in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1488–1492.
167. Nishimura Y., Tsutsumi M., Nakata H., Tsunenari T. et al. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. *Chest* 1995; 107: 1232–1236.
168. Schols A.M., Soeters P.B., Mostert R. et al. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a placebo-controlled randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1268–1274.
169. Gosselink R., Troosters T., Decramer M. Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2000; 20: 353–360.
170. Polkey M.I., Kyroussis D., Hamnegard C.H. et al. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1310–1317.
171. Shoup R., Dalsky G., Warner S. et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1576–1580.
172. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1791–1797.
173. Wilson D.O., Rogers R.M., Wright E.C., Anthonisen N.R. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1435–1438.

174. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1856–1861.
175. Prescott E., Almdal T., Mikkelsen K.L. et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 539–544.
176. Marquis K., Debigare R., Lacasse Y. et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 809–813.
177. Schols A.M., Buurman W.A., Staalsvanden Brekel A.J. et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819–824.
178. Nguyen L.T., Bedu M., Caillaud D. et al. Increased resting energy expenditure is related to plasma TNF-alpha concentration in stable COPD patients. *Clin. Nutr.* 1999; 18: 269–274.
179. Creutzberg E.C., Schols A.M., Bothmer-Quaedvlieg F.C., Wouters E.F. Prevalence of an elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998; 52: 396–401.
180. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J., Morgan M.D. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 745–751.
181. Efthimiou J., Fleming J., Gomes C., Spiro S.G. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1075–1082.
182. Whittaker J.S., Ryan C.F., Buckley P.A., Road J.D. The effects of refeeding on peripheral and respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 283–288.
183. Rogers R.M., Donahoe M., Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized control study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1511–1517.
184. Ferreira M., Brooks D., Lacasse Y., Goldstein R.S. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000; 117: 672–678.
185. Goris A.H., Vermeeren M.A., Wouters E.F. et al. Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of physical activity and oral nutritional supplementation. *Br. J. Nutr.* 2003; 89: 725–731.
186. Creutzberg E.C., Schols A.M., Welting Scheepers C.A. et al. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 745–752.
187. Vermeeren M.A., Wouters E.F., Nelissen L.H. et al. Acute effects of different nutritional supplements on symptoms and functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 295–301.
188. Creutzberg E.C., Wouters E.F., Mostert R. et al. Efficacy of nutritional supplement at ion therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2003; 19: 120–127.
189. Franssen F.M., Broekhuizen R., Janssen P.P. et al. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 2021–2028.
190. Bernard S., Whittom F., Leblanc P., Jobin J. et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 896–901.
191. Meredith C.N., Frontera W.R., O'Reilly K.P., Evans W.J. Body composition in elderly men: effect of dietary modification during strength training. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992; 40: 155–162.
192. Yeh S.S., De Guzman B., Kramer T. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest* 2002; 122: 421–428.
193. Schols A.M., Soeters P.B., Mostert R. et al. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a placebo-controlled randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1268–1274.
194. Casaburi R., Bhasin S., Cosentino L. et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 870–878.
195. Burdet L., de Muralt B., Schutz Y. et al. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized, controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1800–1806.
196. Weisberg J., Wanger J., Olson J. et al. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in under-weight COPD patients. *Chest* 2002; 121: 1070–1078.
197. Koenig S.M. Pulmonary complications of obesity. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 249–279.
198. Fontaine K.R., Barofsky I. Obesity and health-related quality of life. *Obes. Rev.* 2001; 2: 173–182.
199. Larsson U.E., Mattsson E. Perceived disability and observed functional limitations in obese women. *Int. J. Obes. Rel. Metab. Disord.* 2001; 259: 1705–1712.
200. Lean M.E., Han T.S., Seidell J.C. Impairment of health and quality of life using new US federal guidelines for the identification of obesity. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 837–843.
201. Mohsenin V., Gee J.B.L. Effect of obesity on the respiratory system and pathophysiology of sleep apnea. *Curr. Pulm.* 1993; 14: 179–197.
202. Strollo P.J., Rogers R.M. Obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 99–104.
203. Whittaker L.A., Brodeur L.E., Rochester C.L. Functional outcome of inpatient pulmonary rehabilitation for patients with morbid obesity (abs.). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: A495.
204. Guernelli J., Wainapel S.F., Pack S., Miranda Lama E. Morbidly obese patients with pulmonary disease: a retrospective study of fourcases. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1999; 78: 60–65.
205. Ravens-Sieberer U., Redegeld Z.M., Bullinger M. Quality of life after inpatient rehabilitation in children with obesity. *Int. J. Obes. Rel. Metab. Disord.* 2001; 25: S63–S65.
206. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary

- Disease workshop report: updated 2003. <http://www.gold-copd.com> (accessed July 2003).
207. American Thoracic Society / European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. <http://www.thoracic.org/copd> (accessed 2004).
 208. Lareau S.C., Insel K.C. Patient and family education. In: Hodgkin J.R., Celli B.R., Connors G.L. Pulmonary rehabilitation, 3rd ed. St. Louis: Elsevier; 2000.
 209. Bodenheimer T., Lorig K., Holman H., Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. *J. A. M. A.* 2002; 288: 2469–2475.
 210. Bourbeau J., Nault D., Dang-Tan T. Self-management and behaviour modification in COPD. *Patient Educ. Couns* 2004; 53: 271–277.
 211. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol. Rev.* 1977; 84: 191–215.
 212. National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline No 12. Chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59: 131.
 213. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
 214. Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalized patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax* 2003; 59: 741–742.
 215. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.
 216. Andersson F., Borg S., Jansson S.A. et al. The costs of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2002; 96: 700–708.
 217. Price M.J., Hurrell C., Efthimiou J., Medley H.V. Health care costs of treating exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 380s.
 218. Connors A.F.Jr., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
 219. Wilkinson T., Donaldson G., Hurst J. et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1298–1303.
 220. Bourbeau J., Julien M., Maltais F. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease axis of the Respiratory Network Fonds de la Recherche en Sante du Quebec. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 585–591.
 221. Hefner J.E., Fahy B., Hilling L. Attitudes regarding advance directives among patients in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1735–1740.
 222. Hefner J.E. Role of pulmonary rehabilitation in palliative care. *Respir. Care* 2000; 45: 1371–1375.
 223. Gosselink R. Controlled breathing and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2003; 40: 25–34.
 224. Bianchi R., Gigliotti F., Romagnoli I. et al. Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 459–465.
 225. Gosselink R., Wagenaar H., Rijswijk A. et al. Diaphragmatic breathing reduces efficiency of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1136–1142.
 226. Vitacca M., Clini E., Bianchi L., Ambrosino N. Acute effects of deep diaphragmatic breathing in COPD patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 408–415.
 227. Sharp J.T., Druz W.S., Moisan T. et al. Postural relief of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 201–211.
 228. Solway S., Brooks D., Lau L., Goldstein R. The short-term effect of a rollator on functional exercise capacity among individuals with severe COPD. *Chest* 2002; 122: 56–65.
 229. Probst V.S., Troosters T., Coosemans I. et al. Mechanisms of improvement in exercise capacity using a rollator in patients with COPD. *Chest* 2004; 126: 1102–1107.
 230. Lareau S., Larson J.L. Ineffective breathing pattern related to airflow limitation. *Nurs. Clin. North Am.* 1987; 22: 179–191.
 231. Jones A.P., Rowe B.H. Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000045.
 232. Bellone A., Spagnolatti L., Massobrio M. et al. Short-term effects of expiration under positive pressure in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and mild acidosis requiring non-invasive positive pressure ventilation. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 581–585.
 233. van der Shans C., Prasad A., Main C. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001401.
 234. Monnikhof E., vander Valk P., vander Palen J. et al. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive lung disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 815–820.
 235. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Annex* 2003; 1: 143.
 236. McAuley E., Lox C., Duncan T.E. Long-term maintenance of exercise, self-efficacy, and physiological change in older adults. *J. Gerontol. Psych. Sci.* 1993; 48: 218–224.
 237. Brassington G.S., Atienza A.A., Perczek R.E. et al. Intervention-related cognitive versus social mediators of exercise adherence in the elderly. *Am. J. Prev. Med.* 2002; 23: 80–86.
 238. Jette A.M., Rooks D., Lachman M. et al. Home-based resistance training: predictors of participation and adherence. *Gerontologist* 1998; 38: 412–421.
 239. Rhodes R.E., Martin A.D., Tawnton J.E. et al. Factors associated with exercise adherence among older adults: an individual perspective. *Sports Med.* 1999; 28: 397–411.
 240. Nault D., Dagenais J., Perreault V. et al. Qualitative evaluation of a disease specific self-management program “Living Well with COPD”. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 317S.
 241. Brooks D., Krip B., Mangovski-Alzamora S., Goldstein R.S. The effect of post rehabilitation programmes among individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 20–29.
 242. Troosters T., Gosselink R., Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am. J. Med.* 2000; 109: 207–212.

243. *Singer H.K., Ruchinskas R.A., Riley K.C.* The psychological impact of end-stage lung disease. *Chest* 2001; 120: 1246–1252.
244. *Dowson C.A., Cuijter R.G., Mulder R.T.* Anxiety and self-management behavior in chronic pulmonary disease: what has been learned? *Chron. Respir. Dis.* 2004; 1: 213–220.
245. *Heim E., Blaser A., Waidelich E.* Dyspnea: psychophysiological relationships. *Psychosom. Med.* 1972; 34: 405–423.
246. *McCathie H.C., Spence S.H., Tate R.L.* Adjustment to chronic obstructive pulmonary disease: the importance of psychological factors. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 47–53.
247. *Mills T.L.* Comorbid depressive symptomatology: isolating the effects of chronic medical conditions on self-reported depressive symptoms among community-dwelling older adults. *Soc. Sci. Med.* 2001; 53: 569–578.
248. *Yohannes A.M., Baldwin R.C., Connolly M.J.* Prevalence of sub-threshold depression in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2003; 18: 412–416.
249. *Lacasse Y., Rousseau L., Maltais F.* Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2001; 21: 80–86.
250. *Yohannes A.M., Baldwin R.C., Connolly M.J.* Mood disorders in elderly patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Rev. Clin. Gerontol.* 2000; 10: 193–202.
251. *Emery C.F., Hauck E.R., MacIntyre N.R., Leatherman N.E.* Psychological functioning among middle-aged and older adult pulmonary patients in exercise rehabilitation. *Phys. Occup. Ther. Geriatr.* 1994; 12: 13–26.
252. *Emery C.F., Schein R.L., Hauck E.R., MacIntyre N.R.* Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychol.* 1998; 17: 232–240.
253. *Farkas S.W.* Impact of chronic illness on the patient's spouse. *Health Soc. Work* 1980; 5: 39–46.
254. *Zigmond A.S., Snaith R.P.* The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67: 361–370.
255. *Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al.* An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1961; 4 (56): 1–571.
256. *Emery C.F.* Psychosocial considerations among pulmonary patients. In: Hodgkin J.E., Connors G.L., Bell C.W., eds. *Pulmonary rehabilitation: guidelines to success*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1993. 279–292.
257. *Kim H.F., Kunik M.E., Molinari V.A. et al.* Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression. *Psychosomatics* 2000; 41: 465–471.
258. *Stockdale-Woolley R.* Sex and COPD. East Hartford, CT: American Lung Association of Connecticut; 2002.
259. *McKone E.F., Bary S.C., Fitzgerald M.X., Gallagher C.G.* The role of supplemental oxygen during submaximal exercise in patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 134–142.
260. *Emter M., Herala M., Stalenheim G.* High-intensity physical training in adults with asthma: a 10-week rehabilitation program. *Chest* 1996; 109: 323–330.
261. *Cochrane L.M., Clark C.J.* Benefits and problems of a physical training program for asthmatic patients. *Thorax* 1990; 45: 345–351.
262. *Cambach W., Wagenaar R.C., Koelman T.W. et al.* The long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1999; 80: 103–111.
263. *Emter M., Finne M., Stalenheim G.* High-intensity physical training in adults with asthma. A comparison between training on land and in water. *Scand. J. Rehabil. Med.* 1998; 30: 201–209.
264. *Bradley J., Moran F., Greenstone M.* Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 3: CD002166.
265. *Foster S., Thomas H.M.* Pulmonary rehabilitation in lung disease other than chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 601–604.
266. *Novitch R.S., Thomas H.M.* Pulmonary rehabilitation in chronic pulmonary interstitial disease. In: Fishman A.P., ed. *Pulmonary rehabilitation: lung biology in health and disease*. Vol. 91. New York: Marcel Dekker; 1996. 683–700.
267. *Siegler E.L., Stineman M.G., Maislin G.* Development of complications during rehabilitation. *Arch. Intern. Med.* 1994; 145: 2185–2190.
268. *Hill N.S., Lynch J.P.* Pulmonary complications of neuromuscular diseases. *Semin. Respir. Crit. Care Med* 2002; 23: 189–314.
269. *Martinez T.Y., Pereira C.A., dos Santos M.L. et al.* Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2000; 117: 1627–1632.
270. *Strauss G.D., Osher A., Wang C.I. et al.* Variable weight training in cystic fibrosis. *Chest* 1987; 92: 273–276.
271. *Kinsman R.A., Fernandez E., Schocket M. et al.* Multidimensional analysis of the symptoms of chronic bronchitis and emphysema. *J. Behav. Med.* 1983; 6: 339–357.
272. *Guyatt G.H., Townsend M., Berman L.B., Pugsley S.O.* Quality of life in patients with chronic airflow limitation. *Br. J. Dis. Chest* 1987; 81: 45–54.
273. *Breslin E., vander Schans C., Breukink S. et al.* Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest* 1998; 114: 958–964.
274. *Meek P.M., Lareau S.C., Anderson D.* Memory for symptoms in COPD patients: how accurate are their reports? *Heart Lung* 2001; 18: 474–481.
275. *Meek P.M., Lareau S.C.* Critical outcomes in pulmonary rehabilitation: assessment and evaluation of dyspnea and fatigue. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2003; 40: 13–24.
276. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment and management: a consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 321–340.
277. *Mahler D., ed.* Lung biology in health and disease: dyspnea. Vol. 111. New York: Marcel Decker; 1998.
278. *Zu Wallack R., Lareau S., Meek P.* The effect of pulmonary rehabilitation on dyspnea. In: Mahler D., ed. *Lung biology in health and disease: dyspnea*. New York: Marcel Decker; 2004.
279. *Borg G.A.* Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
280. *Hayes M., Patterson D.* Experimental development of the graphic rating method. *Psychol. Bull.* 1921; 18: 98–99.
281. *Birring S.S., Prudon B., Carr A.J., Singh S.J., Morgan M.D.L., Pavord I.D.* Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58: 339–343.

282. French C.T., Irwin R.S., Fletcher K.E., Adams T.M. Evaluation of a cough-specific quality of life questionnaire. *Chest* 2002; 121: 1123–1131.
283. Lareau S.C., Meek P.M., Roos P.J. Development and testing of a modified version of the Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire (PFSDQ-M). *Heart Lung* 1998; 27: 159–168.
284. Steele B.G., Belza B., Cain K. et al. Bodies in motion: monitoring daily activity and exercise with motion sensors in people with chronic pulmonary disease. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2003; 40: 45–58.
285. Steele B.G., Holt L., Belza B. et al. Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest* 2000; 117: 1359–1367.
286. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Validation of a triaxial accelerometer to assess various activities in COPD patients (abs.). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: A594.
287. McGavin C.R., Gupta S.P., McHardy G.J. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Brit. Med. J.* 1976; 1: 822–823.
288. Butland R.J., Pang J., Gross E.R. et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Brit. Med. J.* 1982; 284: 1607–1608.
289. Larson J.L., Covey M.K., Vitalo C.A. et al. Reliability and validity of the 12-minute distance walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs. Res.* 1996; 45: 203–210.
290. American Thoracic Society Statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 111–117.
291. Singh S.J., Morgan M.D., Scott S. et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47: 1019–1024.
292. Singh S.J., Morgan M.D., Hardman A.E. et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test chronic airflow obstruction. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 2016–2020.
293. Elpern E.H., Stevens D., Kesten S. Variability in performance of timed walk tests in pulmonary rehabilitation programs. *Chest* 2000; 118: 98–105.
294. Steele B. Timed walking tests of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 1996; 16: 25–33.
295. Sciruba F., Criner G.J., Lee S.M. et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1522–1527.
296. Guyatt G.H., Puglsey S.O., Sullivan M.J. et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39: 818–822.
297. Carr A.J., Gibson B., Robinson P.G. Measuring quality of life: is quality of life determined by expectations or experience? *Brit. Med. J.* 2001; 322: 1240–1243.
298. Curtis J.R., Deyo R., Hudson L.D. Health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 162–170.
299. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Clinch J.J. et al. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease — specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest* 2002; 121: 688–696.
300. Bergner M., Bobbitt R.A., Carter W.B., Gilson B.S. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med. Care* 1981; 19: 787–805.
301. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M.A. SF-36 health survey manual and interpretation guide. Boston, M.A.: N. Engl. Med. Center; 1993.
302. Guyatt G.H., Berman L.B., Townsend M. et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773–778.
303. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321–1327.
304. Guyatt G.H., King D.R., Feeny D.H. et al. Generic and specific measurement of health-related quality of life in a clinical trial of respiratory rehabilitation. *J. Clin. Epidemiol.* 1999; 52: 187–192.
305. Goldstein R.S., Gort E.H., Stubbing D. et al. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344: 1394–1397.
306. Wedzicha J.A., Bestall J.C., Garrod R., Garnham R. et al. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 363–369.
307. Griffiths T.L., Burr M.L., Campbell I. A. et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362–368.
308. Jaeschke R., Singer J., Guyatt G.H. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Control. Clin. Trials* 1989; 10: 407–415.
309. Jones P.W. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 398–404.
310. Williams J.E.A., Singh S.J., Sewell L. et al. Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRW-SR). *Thorax* 2001; 56: 954–959.
311. Schönmann H.J., Goldstein R., Mador J. et al. A randomized controlled trial to evaluate the self-administered standardized CRQ. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 31–40.
312. Jones P.W., Baveystock C.M., Littlejohns P. Relationships between general health measured with the Sickness Impact Profile and respiratory symptoms, physiological measures and mood in patients with chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1538–1543.
313. Jones P.W. Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. *Thorax* 1991; 46: 676–682.
314. Make B., Gilmartin M., Brody J.S., Snider G.L. Rehabilitation of ventilatory dependent subjects with lung disease: the concept and the initial experience. *Chest* 1984; 86: 358–365.
315. Foster S., Lopez D., Thomas H.M. III Pulmonary rehabilitation in COPD patients with elevated PaCO₂. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 1519–1523.
316. Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1998; 79: 849–854.
317. Randal C.J., Martin D.P., Martin T.R. Patient-assessed health outcomes in chronic lung disease: what a rethey, how do they help us, and where do we go from here? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1032–1039.
318. Crockett A.J., Cranston J.M., Moss J.R., Alpers J.H. The MOSSF-36 health survey questionnaire in severe chronic airflow limitation: comparison with the Nottingham Health Profile. *Qual. Life Res.* 1996; 5: 330–338.

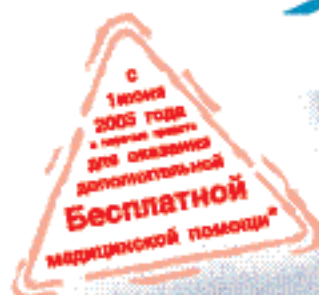
319. *Simonds A.K., Elliot M.W.* Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995; 50: 604–609.
320. *Smith I.E., Shneerson J.M.* A progressive care programme for prolonged ventilatory failure: analysis of outcome. *Br. J. Anaesth.* 1995; 75: 399–404.
321. *Wegner R.E., Jorres R.A., Kirsten D.K., Magnussen H.* Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 725–729.
322. *Meecham Jones D.J., Paul E.A., Jones P.W., Wedzicha J.A.* Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 538–544.
323. *Okubadejo A.A., Jones P.W., Wedzicha J.A.* Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996; 51:44–47.
324. *Perrin C., El Far Y., Vandenbos F. et al.* Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2835–2839.
325. *Carone M., Bertolotti G., Anchisi F. et al.* Analysis of factors that characterize health impairment in patients with chronic respiratory failure. Quality of Life in Chronic Respiratory Failure Group. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1293–1300.
326. *Carone M., Bertolotti G., Zotti A.M. et al.* Do oxygen therapy and mechanical ventilation have different effects on perceived health in chronic respiratory failure? *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 111s.
327. *Carone M., Jones P.W., for the QuESS Group.* Quality of Life Evaluation and Survival Study: a 3-year prospective multinational study on patients with chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2001; 56: 17–22.
328. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume — reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2059–2073.
329. *Troosters T., Gosselink R., Decramer M.* Exercise training in COPD: how to distinguish responders from nonresponders. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2001; 21: 10–17.
330. *Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J., Morgan M.D.* Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 745–751.
331. *Gosselink R., Troosters T., Decramer M.* Distribution of muscle weakness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2000; 20: 353–360.
332. British Thoracic Society. Statement on pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001; 56: 827–834.
333. *Fishman A., Martínez F., Naunheim K.* National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2059–2073.
334. *Young P., Dewse M., Fergusson W., Kolbe J.* Respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: predictors of nonadherence. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 855–859.
335. *Man W.D., Polkey M.I., Donaldson N. et al.* Community pulmonary rehabilitation after hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomized controlled study. *Brit. Med. J.* 2004; 329: 1209.
336. *Behnke M., Jorres R.A., Kirsten D., Magnussen H.* Clinical benefits of a combined hospital and home-based exercise programme over 18 months in patients with severe COPD. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2003; 59: 44–51.
337. *Behnke M., Taube C., Kirsten D. et al.* Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94: 1184–1191.
338. *Hernandez M.T., Rubio T.M., Ruiz F.O. et al.* Results of a home-based training program for patients with COPD. *Chest* 2000; 118: 106–114.
339. *Stribos J.H., Postma D.S., van Altena R. et al.* A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD: a follow-up of 18 months. *Chest* 1996; 109: 366–372.
340. California Pulmonary Rehabilitation Collaborative Group. Effects of pulmonary rehabilitation on dyspnoea, quality of life, and healthcare costs in California. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2004; 24: 52–62.
341. *Ries A.L., Kaplan R.M., Limberg T.M., Prewitt L.M.* Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 823–832.
342. *Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al.* Longitudinal trends in exercise capacity and health status after pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 173–180.
343. *Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
344. *Finnerty J.P., Keeping I., Bullough I., Jones J.* The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001; 119: 1705–1710.
345. *Hui K.P., Hewitt A.B.* A simple pulmonary rehabilitation program improves health outcomes and reduces hospital utilization in patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 94–97.
346. *Cambach W., Wagenaar R.C., Koelman T.W. et al.* The long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1999; 80: 103–111.
347. *Guell R., Casan P., Belda J. et al.* Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: a randomized trial. *Chest* 2000; 117: 976–983.
348. *Foglio K., Bianchi L., Bruletti G. et al.* Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 125–132.
349. *Clini E., Foglio K., Bianchi L. et al.* In-hospital short-term training program for patients with chronic airway obstruction. *Chest* 2001; 120: 1500–1505.
350. *Criner G.J., Cordova F.C., Furukawa S., Kuzma A.M. et al.* Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 2018–2027.
351. *Berry M.J., Rejeski W.J., Adair N.E. et al.* A randomized, controlled trial comparing long-term and short-term ex-

- cise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2003; 23: 60–68.
352. *Ries A.L., Kaplan R.M., Myers R., Prewitt L.M.* Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 880–888.
 353. *Foglio K., Bianchi L., Ambrosino N.* Is it really useful to repeat outpatient pulmonary rehabilitation programs in patients with chronic airway obstruction? A 2-year controlled study. *Chest* 2001; 119: 1696–1704.
 354. *Griffiths T.L., Phillips C.J., Davies S. et al.* Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001; 56: 779–784.
 355. *Golmohammadi K., Jacobs P., Sin D.D.* Economic evaluation of a community-based pulmonary rehabilitation program for COPD. *Lung* 2004; 182: 187–196.
 356. *Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T.* Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434–1440.
 357. *Oga T., Nishimura K., Tsukino M. et al.* Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 167: 544–549.
 358. *Pinto-Plata V.M., Cote C., Cabral H. et al.* The 6-minute walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 1: 28–33.
 359. *Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al.* The body mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
 360. *Bernard S., Whittom F., Le Blanc P. et al.* Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 896–901.
 361. *Creutzberg E.C., Wouters E.F., Mostert R. et al.* A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 2003; 124: 1733–1742.
 362. *Whittom F., Jobin J., Simard P.M. et al.* Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998; 30: 1467–1474.
 363. *Couillard A., Maltais F., Saey D. et al.* Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1664–1669.
 364. *Richardson R.S., Leek B.T., Gavin T.P. et al.* Reduced mechanical efficiency in COPD, but normal peak VO₂ with small muscle exercise. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 169: 89–96.
 365. *Jakobsson P., Jorfeldt L., Brundin A.* Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 192–196.
 366. *Maltais F., Sullivan M.J., LeBlanc P. et al.* Altered expression of myosin heavy chain in the vastus lateralis muscle in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 850–854.
 367. *Gosker H.R., Kubat B., Schaart G. et al.* Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 280–285.
 368. *Jakobsson P., Jorfeldt L., Henriksson J.* Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 374–377.
 369. *Sauleda J., Garcia-Palmer F., Wiesner R.J. et al.* Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1413–1417.
 370. *Jakobsson P., Jorfeldt L., Henriksson J.* Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 374–377.
 371. *Russell A.P., Somm E., Debigare R. et al.* COPD results in a reduction in UCP3 long mRNA and UCP3 protein content in types I and IIa skeletal muscle fibers. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2004; 24: 332–339.
 372. *Gosker H.R., Schrauwen P., Hesselink M.K. et al.* Uncoupling protein-3 content is decreased in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 88–93.
 373. *Payen J.F., Wuyam B., Levy P. et al.* Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 592–598.
 374. *Rabinovich R.A., Figueras M., Ardite E. et al.* Increased TNF α plasma levels during moderate intensity exercise in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 789–794.
 375. *Agusti A.G., Sauleda J., Miralles C. et al.* Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 485–489.
 376. *Rabinovich R.A., Ardite E., Troosters T. et al.* Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1114–1118.
 377. *Engelen M.P., Schols A.M., Does J.D.* Altered glutamate metabolism is associated with reduced muscle glutathione levels in patients with emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 98–103.
 378. *Koechlin C., Couillard A., Simard D. et al.* Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1022–1027.
 379. *Rabinovich R.A., Ardite E., Troosters T. et al.* Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1114–1118.

Поступила 15.12.06
© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.24-036.8

ТАВАНИК®

(левофлоксацин)



www.tavanic.ru

9 8 7 6 5 4 3 2 1
главное — победа, а не участие

1
Таваник®
Удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 300 миллионов
пациентов.



Представительство акционерного общества "Авентис Интерконтиненталь" (Франция),
зарегистрированное по адресу: 101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1

Почтовый адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 721-1400, 926-5703, 926-5711, 926-5724, 926-5735. Факс (495) 721-1411

*Приказ № 245 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 марта 2005 года.

Инструкция по медицинскому применению препарата Таваник® (Tavanic®)

Регистрационный номер и дата:

П N 012242/01 от 11.08.2006

Торговое название препарата:

Таваник (Tavanic).

Международное непатентованное название (INN)

левофлоксацин.

Лекарственная форма

таблетки, покрытые оболочкой.

Состав

одна таблетка Таваник 250 мг содержит в качестве активного ингредиента 256,23 мг левофлоксацина гемигидрата, что соответствует 250 мг левофлоксацина.

Одна таблетка Таваник 500 мг содержит в качестве активного ингредиента 512,46 мг левофлоксацина гемигидрата, что соответствует 500 мг левофлоксацина.

Прочие ингредиенты: кросповидон, метилгидроксипропилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая; натрия стеарилфумарат; макрогол 8000, тальк, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е 172) и железа оксид желтый (Е 172).

Описание

продолговатые двояковыпуклые таблетки с разделительной бороздкой с обеих сторон, покрытые оболочкой бледно – желтовато – розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство, фторхинолон.

Код по классификации АТХ – J01MA12.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Таваник – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин – левовращающий изомер офлоксацина.

Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах.

Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях *in vitro* так и *in vivo*.

In vitro:

Чувствительные микроорганизмы (МПК ≤ 2 мг/мл)

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus spp*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus coagulase-negative methi-S/I* [метициллино-чувствительные (метициллино-умеренно чувствительные)], *Staphylococcus aureus methi-S*, *Staphylococcus epidermidis methi-S*, *Staphylococcus spp (CNS)*, *Staphylococcus spp (CNS)*, *Streptococci группы C и G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae peni I/S/R* (пенициллино-чувствительные/-умеренно чувствительные/-резистентные), *Streptococcus pyogenes*, *Viridans streptococci peni-S/R*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae ampi-S/R* (ампициллино-чувствительные/-резистентные), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp*, *Moraxella catarrhalis β+/β-*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae non PPNG/PPNG*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella conis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella spp*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp*, *Salmonella spp*, *Serratia marcescens*, *Serratia spp*.

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium spp*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium spp*, *Veillonella spp*.

Другие микроорганизмы: *Bartonella spp*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella spp*, *Mycobacterium spp*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia spp*, *Ureaplasma urealyticum*.

Левофлоксацин умеренно активен (МПК ≥ 4 мг/л):

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis methi-R* (метициллино-резистентные), *Staphylococcus haemolyticus methi-R*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia*, *Campilobacter jejuni/coli*

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Prevotella spp*, *Porphyromonas spp*.

К левофлоксацину устойчивы (МПК ≥ 8 мг/л):

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus aureus methi-R*, *Staphylococcus coagulase-negative methi-R*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans*

Другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium*.

Фармакокинетика

Левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается после перорального приема. Прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции. Биодоступность 500 мг левофлоксацина после перорального приема составляет почти 100%. После приема разовой дозы 500 мг левофлоксацина максимальная концентрация составляет 5,2-6,9 мкг/мл, максимальное время – 1,3 ч, период полувыведения – 6-8 ч.

Связь с белками плазмы – 30–40 %. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, костную ткань, спинно-мозговую жидкость, предстательную железу, полиморфноядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги.

В печени небольшая часть окисляется и / или дезацетируется. Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема примерно 87 % от принятой дозы выделяется с мочой в неизмененном виде в течение 48 часов. Менее 4 % обнаружено в кале за период 72 ч.

Показания к применению

Терапия легких и средней тяжести бактериальных инфекций, чувствительных к левофлоксацину, у взрослых.

- острый синусит;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничная пневмония;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- септицемия/бактериемия, связанные с указанными выше показаниями;
- интра-абдоминальная инфекция;
- для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам;
- эпилепсия;
- поражения сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- беременность;
- период лактации.

С осторожностью препарат следует применять у лиц пожилого возраста в связи с высокой вероятностью наличия сопутствующего снижения функции почек (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Способ применения и дозы

Таваник таблетки 250 мг или 500 мг принимают внутрь один или два раза в день. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Следует строго придерживаться инструкции по применению, поскольку в ином случае Таваник может вызвать неадекватный эффект. Больным с нормальной или умеренно сниженной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/мин) можно рекомендовать следующий режим дозирования препарата:

- **синусит (воспаление придаточных пазух носа):** по 2 таблетки Таваник 250 мг или 1 таблетка Таваник 500 мг 1 раз в день (соответственно 500 мг левофлоксацина) – 10–14 дней;
- **обострение хронического бронхита:** по 1 таблетке Таваник 250 мг 1 раз в день (соответственно 250 мг левофлоксацина) или по 2 таблетки Таваник 250 мг или 1 таблетка Таваник 500 мг 1 раз в день (соответственно 500 мг левофлоксацина) – 7–10 дней;
- **внебольничная пневмония:** по 2 таблетки Таваник 250 мг или по 1 таблетке Таваник 500 мг 1–2 раза в день (соответственно 500–1000 мг левофлоксацина) – 7–14 дней;
- **неосложненные инфекции мочевыводящих путей:** по 1 таблетке Таваник 250 мг 1 раз в день (соответственно 250 мг левофлоксацина) – 3 дня;
- **простатит:** по 2 таблетки Таваник 250 мг или по 1 таблетке Таваник 500 мг 1 раз в день (соответственно 500 мг левофлоксацина) – 28 дней.
- **осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит:** по 1 таблетке Таваник 250 мг 1 раз в день (соответственно 250 мг левофлоксацина) – 7–10 дней;
- **инфекции кожи и мягких тканей:** по 1 таблетке Таваник 250 мг 1 раз в день (соответственно 250 мг левофлоксацина) или по 2 таблетки Таваник 250 мг или по 1 таблетке Таваник 500 мг 1–2 раза в день (соответственно 500–1000 мг левофлоксацина) – 7–14 дней;
- **септицемия / бактериемия:** по 2 таблетки Таваник 250 мг или по 1 таблетке Таваник 500 мг 1–2 раза в день (соответственно 500–1000 мг левофлоксацина) – 10–14 дней;
- **интра-абдоминальная инфекция:** по 2 таблетки Таваник 250 мг или по 1 таблетке Таваник 500 мг 1 раз в день (соответственно 500 мг левофлоксацина) – 7–14 дней (в комбинации с антибактериальными препаратами, действующими на анаэробную флору);
- **комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза:** по 1–2 таблетки Таваник 500 мг 1–2 раза в день (соответственно 500–1000 мг левофлоксацина) – до 3 месяцев.

Левофлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому при лечении больных с нарушенной функцией почек требуется снижать дозу препарата. Соответствующая информация по этому поводу содержится в следующей таблице:

Режим дозирования

Таблетки следует принимать, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). При подборе доз таблетки можно ломать по разделительной бороздке. Препарат можно принимать перед едой или в любое время между приемами пищи (см. раздел "Взаимодействия").

Клиренс креатинина	250 мг/24 час	500 мг/24 час	500 мг/12 час
	первая доза: 250 мг	первая доза: 500 мг	первая доза: 500 мг
50–20 мл/мин	затем: по 125 мг/24 час	затем: 250 мг/24 час	затем: 250 мг/12 час
19–10 мл/мин	затем: по 125 мг/48 час	затем: 125 мг/24 час	затем: 125 мг/12 час
< 10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД*)	затем: по 125 мг/48 час	затем: 125 мг/24 час	затем: 125 мг/24 час

* после гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введения дополнительных доз.

При нарушении функции печени не требуется специального подбора доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени лишь в крайне незначительной мере.

Для пациентов пожилого возраста не требуется изменения режима дозирования, за исключением случаев низкого клиренса креатинина.

Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом Таваник таблетки по 250 мг и 500 мг рекомендуется продолжать не менее 48–78 часов после нормализации температуры тела или после достоверного уничтожения возбудителя.

Если пропущен прием препарата, надо как можно скорее принять таблетку, пока не приблизилось время очередного приема. Далее продолжать принимать Таваник по схеме.

Препарат следует принимать не менее, чем через 2 часа до или через 2 часа после приема антацидных препаратов, солей железа или приема сульфата (см. "**Взаимодействие**").

Побочное действие

Известные побочные действия препарата Таваник перечисляются ниже.

Указываемая здесь частота того или иного побочного эффекта определяется при помощи следующей таблицы:

Частота	Появление побочных эффектов
часто:	у 1–10 больных из 100
иногда:	менее, чем у 1 больного из 100
редко:	менее, чем у 1 больного из 1 000
очень редко:	менее, чем у 1 больного из 10 000
в отдельных случаях:	еще реже

Кожные реакции и общие реакции гиперчувствительности

Иногда: зуд и покраснение кожи.

Редко: общие реакции гиперчувствительности (анафилактические и анафилактоидные реакции) с такими симптомами, как крапивница, сужение бронхов и возможное тяжелое удушье.

В очень редких случаях – отеки кожи и слизистых оболочек (например, в области лица и глотки), внезапное падение артериального давления и шок; повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению (см. "Особые указания"); аллергический пневмонит; васкулит.

В отдельных случаях: тяжелые высыпания на коже с образованием пузырей, например, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и экссудативная многоформная эритема. Общим реакциям гиперчувствительности могут иногда предшествовать более легкие кожные реакции. Названные выше реакции могут развиваться уже после первой дозы через несколько минут или часов после введения препарата.

Действие на желудочно-кишечный тракт и обмен веществ

Часто: тошнота, диарея.

Иногда: потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения.

Редко: кровавый понос, который в очень редких случаях может являться признаком воспаления кишечника и даже псевдомембранозного колита (см. "Особые указания").

Очень редко: падение уровня сахара в крови (гипогликемия), имеющее особое значение для больных, страдающих сахарным диабетом; возможные признаки гипогликемии: "волчий" аппетит, нервозность, испарина, дрожь.

Опыт применения других хинолонов свидетельствует о том, что они способны вызывать обострение порфирии (очень редкой болезни обмена веществ) у больных, уже страдающих этим заболеванием. Подобный эффект не исключается и при применении препарата Таваник.

Действие на нервную систему

Иногда: головная боль, головокружение и / или оцепенение, сонливость, нарушения сна.

Редко: депрессия, беспокойство, психотические реакции (например, с галлюцинациями), неприятные ощущения (например, парестезии в кистях рук), дрожь, психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий, возбужденное состояние, судороги и спутанность сознания.

Очень редко: нарушения зрения и слуха, нарушения вкусовой чувствительности и обоняния, понижение тактильной чувствительности.

Действие на сердечно-сосудистую систему

Редко: усиленное сердцебиение, снижение артериального давления.

Очень редко: (шокоподобный) сосудистый коллапс.

В отдельных случаях: удлинение интервала QT.

Действие на мышцы, сухожилия и кости

Редко: поражения сухожилий (включая тендинит), суставные и мышечные боли.

Очень редко: разрыв сухожилий (например, ахиллова сухожилия); этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 часов после начала лечения и может носить двусторонний характер (см. "Особые указания"); мышечная слабость, имеющая особое значение для больных, страдающих астеническим бульбарным параличом.

В отдельных случаях: поражения мышц (рабдомиолиз).

Действие на печень и почки

Часто: повышение активности ферментов печени (например, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы).

Редко: повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови (признак ограничения функции печени или почек).

Очень редко: печеночные реакции (например, воспаление печени); ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности, например, вследствие аллергических реакций (интерстициальный нефрит).

Действие на кровь

Иногда: увеличение числа эозинофилов, уменьшение числа лейкоцитов.

Редко: нейтропения; тромбоцитопения, что может сопровождаться усилением кровоточивости.

Очень редко: агранулоцитоз и развитие тяжелых инфекций (стойкое или рецидивирующее повышение температуры тела, воспаление горла и стойкое ухудшение самочувствия).

В отдельных случаях: гемолитическая анемия; панцитопения.

Прочие побочные действия

Иногда: общая слабость (астения).

Очень редко: лихорадка, аллергический пневмонит.

Любая антибиотикотерапия может вызывать изменения микрофлоры (бактерии и грибы), которая в норме присутствует у человека. По этой причине

может произойти усиленное размножение бактерий и грибов, устойчивых к применяемому антибиотику (вторичная инфекция и суперинфекция), которое в редких случаях может потребовать дополнительного лечения.

Передозировка

Важнейшие ожидаемые симптомы (признаки) ошибочной передозировки препарата Таваник проявляются на уровне центральной нервной системы (спутанность сознания, головокружение, нарушения сознания и приступы судорог по типу эпилептикоподобных). Кроме того, могут отмечаться желудочно-кишечные расстройства (например, тошнота) и эрозивные поражения слизистых оболочек.

В клинико-фармакологических исследованиях, проведенных супра-терапевтическими дозами левофлоксацина, было показано удлинение интервала QT.

Лечение должно быть ориентировано на имеющиеся симптомы. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного перитонеального диализа). Специфического антидота (противодействующего вещества) не существует.

Ошибочный прием одной лишней таблетки препарата Таваник 250 мг не окажет вредного действия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Имеются сообщения о выраженном снижении порога судорожной готовности при одновременном применении хинолонов и веществ, способных в свою очередь снижать церебральный порог судорожной готовности. В равной мере это касается также одновременного применения хинолонов и теофиллина, фенбуфена или сходных с ним нестероидных противовоспалительных средств (средства для лечения ревматических заболеваний). Действие препарата Таваник выражено ослабляется при одновременном применении сукральфата (средства для защиты слизистой оболочки желудка). То же самое происходит и при одновременном применении магний- или алюминийсодержащих антацидных средств (препараты для лечения изжоги и гастралгий), а также солей железа (средств для лечения малокровия). Таваник следует принимать не менее, чем за 2 часа до или через 2 часа после приема этих средств. С карбонатом кальция взаимодействия не выявлено.

Прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

При одновременном использовании антагонистов витамина К необходим контроль за свертывающей системой крови.

Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина слегка замедляется под действием циметидина и пробеницида. Следует отметить, что это взаимодействие практически не имеет никакого клинического значения. Тем не менее, при одновременном применении лекарственных средств типа пробеницида и циметидина, блокирующих определенный путь выведения (канальцевая секреция), лечение левофлоксацином следует проводить с осторожностью. Это касается прежде всего больных с ограниченной функцией почек.

Левофлоксацин слегка увеличивает период полувыведения циклоспорина.

Прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий.

Особые указания

Таваник нельзя применять для лечения детей и подростков ввиду вероятности поражения суставных хрящей.

При лечении больных старческого возраста следует иметь в виду, что больные этой группы часто страдают нарушениями функции почек (см. раздел "**Способ применения и дозы**").

При очень тяжелом воспалении легких, вызванном пневмококками, Таваник может не дать оптимального терапевтического эффекта. Госпитальные инфекции, вызванные определенными возбудителями (*P. aeruginosa*), могут потребовать комбинированного лечения.

Во время лечения препаратом Таваник возможно развитие приступа судорог у больных с предшествующим поражением головного мозга, обусловленным, например, инсультом или тяжелой травмой. Судорожная готовность может повышаться и при одновременном применении фенбуфена, сходных с ним нестероидных противовоспалительных средств или теофиллина (см. "**Взаимодействие**").

Несмотря на то, что фотосенсибилизация отмечается при применении левофлоксацина очень редко, во избежание ее больным не рекомендуется подвергаться без особой нужды сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, пребывание на солнце в высокогорной местности или посещение солярия).

При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить Таваник и начать соответствующее лечение. В таких случаях нельзя применять лекарственные средства, угнетающие моторику кишечника.

Редко наблюдаемый при применении препарата Таваник тендинит (прежде всего воспаление ахиллова сухожилия) может приводить к разрыву сухожилий. Больные пожилого возраста более склонны к тендиниту. Лечение кортикостероидами ("кортизоновые препараты") по всей вероятности повышает риск разрыва сухожилий. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить лечение препаратом Таваник и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему состояние покоя (см. "**Противопоказания**" и "**Побочное действие**").

Больные с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (наследственное нарушение обмена веществ) могут реагировать на фторхинолоны разрушением эритроцитов (гемолиз). В связи с этим, лечение таких больных левофлоксацином следует проводить с большой осторожностью. Такие побочные эффекты препарата Таваник, как головокружение или оцепенение, сонливость и расстройства зрения (см. также раздел "**Побочное действие**"), могут ухудшать реакционную способность и способность к концентрации внимания. Это может представлять собой определенный риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, при управлении автомобилем, при обслуживании машин и механизмов, при выполнении работ в неустойчивом положении). В особой мере это касается случаев взаимодействия препарата с алкоголем.

Формы выпуска

Для дозировки 250 мг

По 3, 5, 7 или 10 таблеток в блистер из ПВХ / алюминиевой фольги.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Для дозировки 500 мг

По 5, 7 или 10 таблеток в блистер из ПВХ / алюминиевой фольги.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше +25 °C в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. По истечении срока годности препарат применять нельзя.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Произведено:

Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ, Германия.

Брюнингштрассе, 50.

Д-65926, Франкфурт-на-Майне, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу в России: 101000 Москва, Уланский пер., 5.

Телефон: (495) 926-57-11. Факс: (495) 926-57-10.

М.А.Солодилова¹, В.П.Иванов¹, А.В.Полоников¹, И.В.Хорошая¹, М.А.Кожухов², В.И.Панфилов²

Влияние полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы 1-го типа на риск развития аллергической бронхиальной астмы у мужчин

1 — кафедра медицинской биологии, генетики и экологии Курского государственного медицинского университета

2 — Курская областная клиническая больница

M.A.Solodilova, V.P.Ivanov, A.V.Polonikov, I.V.Khoroshaya, M.A.Kozhukhov, V.I.Panfilov

The impact of Pro198Leu polymorphism in the glutathione peroxidase-1 gene on risk of atopic asthma in males

Summary

The purpose of our pilot study was to investigate the association between Pro198Leu polymorphism in the glutathione peroxidase-1 gene (GPX1) and susceptibility to atopic and non-atopic asthma in Russian residents of the Central region of Russia. Blood samples from 213 asthmatics and 205 healthy controls matched on gender and age were analyzed for P198L polymorphism of the GPX1 gene using PCR-RFLP methods. The association of 198Pro/Leu GPX1 genotype (OR = 1,53; $p = 0,05$) with susceptibility to atopic BA was found. However, the 198Pro/Leu genotype of the glutathione peroxidase-1 gene was found to be associated with atopic BA in males only (OR = 2,21; $p = 0,01$).

Резюме

Впервые изучена связь полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы-1 (GPX1) с развитием аллергической и неаллергической форм бронхиальной астмы (БА). Материалом для исследования послужила популяционная выборка русских жителей Центрально-Черноземного региона России (213 больных БА и 205 здоровых добровольцев). Генотипирование полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и посредством анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Установлено, что частота гетерозигот 198L/P была выше среди больных аллергической БА, чем среди здоровых индивидов (OR = 1,53; $p = 0,05$). Однако обнаруженная нами впервые ассоциация полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 с аллергической БА была характерна только для мужчин (OR = 2,21, $p = 0,01$).

Введение

В последнее время значительно возросло число публикаций о вкладе окислительного стресса в этиологию и патогенез бронхиальной астмы (БА) [1–5]. Изучение полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы, контролирующих активность свободнорадикального окисления и предотвращающих окислительный стресс (ОС), все чаще становится объектом исследований молекулярно-генетических механизмов развития различных мультифакториальных заболеваний [6–8]. Однако работ, в которых описана генетическая изменчивость ферментов антиоксидантной защиты при БА, пока немного. Среди ферментов антиоксидантной системы при БА наиболее изучен полиморфизм генов семейства глутатион-S-трансфераз, обеспечивающих резистентность клеток и тканей к токсическим веществам и продуктам перекисного окисления липидов [9–11]. При этом генетическая изменчивость ключевых антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы и др.) при различных клиничко-патогенетических вариантах БА по-прежнему находится на периферии основного направления исследований. В данной работе нами впервые изучена связь распространенного полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы 1-го

типа (GPX1) с подверженностью аллергической и неаллергической формам БА.

Материалы и методы

Исследование проводили на материале популяционной выборки русских жителей Центрально-Черноземного района России. Обследованы 213 больных БА, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Курской областной клинической больницы в период 2003–2004 гг. Контрольная группа включала 205 здоровых добровольцев и не отличалась от группы больных БА по полу и возрасту ($p > 0,05$). Диагноз БА верифицировали согласно критериям ВОЗ: наличие характерного анамнеза, типичных клинических симптомов астмы, атопии (аллергический анамнез, положительные скарификационные аллергопробы) [12]. Кожные аллергопробы выполняли по стандартным методикам с помощью наборов аллергенов ОАО "Биомед" им. И.И.Мечникова. Для молекулярно-генетических исследований у всех обследуемых осуществляли забор венозной крови в сухие пластиковые пробирки объемом 5 мл с 0,5 мл 0,5 М ЭДТА, после чего образцы замораживали при -20°C . Геномную ДНК

выделяли стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции с последующей преципитацией ДНК 96%-ным этанолом. Генотипирование полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 проводилось методами ПЦР-ПДРФ. Для амплификации интересующего участка гена GPX1 использовали пары праймеров:

F: 5'-TGTGCCCCCTACGGTACA-3'

и R: 5'-CCAAATGACAATGACACAGG-3' [7].

После амплификации продукты ПЦР размером 337 пар нуклеотидов подвергали гидролизу 5 ед. эндонуклеазы AраI (ООО "Сибэнзим", г. Новосибирск) и инкубировали в течение 16 часов при температуре 37 °С. Продукты гидролиза фракционировали в 2%-ном агарозном геле с этидиумбромидом и визуализировали в проходящем УФ-свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе GDS-8000 (UVP, США). Распределение частот генотипов на соответствие равновесию Харди–Вайнберга в изучаемых группах тестировали с помощью критерия χ^2 . Различия в распределении частот аллелей и генотипов GPX1 между группами здоровых и больных БА оценивали посредством критерия χ^2 . Для анализа ассоциации аллелей и генотипов GPX1 с риском развития БА рассчитывали отношения шансов (OR) с 95%-ными доверительными интервалами (CI). Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программ *Statistica 6.0* и *Excel 2002*.

Результаты

Частоты генотипов полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 соответствовали равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$) в группах больных БА и здоровых индивидов. Частоты вариантных аллелей 198Leu в общей группе больных БА и контроля составили 0,343 и 0,300 соответственно. Как видно из табл. 1, статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов гена GPX1 между группами здоровых и

больных БА не установлено ($p > 0,05$). Однако среди последних наблюдалась явная тенденция к увеличению частоты гетерозиготного генотипа 198L/P и снижению частоты генотипа дикого типа 198P/P гена GPX1 в сравнении с группой контроля ($\chi^2 = 3,02$; $df = 1$; $p = 0,08$). Была проанализирована частота аллелей и генотипов полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы-1 отдельно у больных аллергической и неаллергической формами БА (табл. 1). Частота вариантного аллеля 198Leu была несколько выше у больных аллергической БА (0,361), чем у здоровых (0,300), хотя различия не достигали 95%-ного статистического уровня значимости ($p = 0,08$). Частота гомозигот 198P/P дикого типа в группе больных аллергической БА была ниже, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 4,60$; $p = 0,03$; OR = 1,59; 95 % CI 1,04–2,42). Кроме того, установлена ассоциация гетерозиготного генотипа 198L/P с предрасположенностью к аллергической форме БА ($\chi^2 = 3,97$; $p = 0,05$; OR = 1,53; 95 % CI 1,01–2,34). Как видно, значения величин отношений шансов были выше 1, следовательно, мутантный аллель 198Leu гена глутатионпероксидазы-1 ассоциирован с повышенным риском развития аллергической БА ($p < 0,05$). При этом статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 между группами здоровых и больных неаллергической формой БА не установлено ($p > 0,05$).

Как известно, в формировании предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям большее значение имеет половой диморфизм, который может проявляться существенными различиями в характере генетической детерминации той или иной патологии у мужчин и женщин. В этой связи представлялось важным изучить особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 при двух клинико-патогенетических вариантах БА отдельно у мужчин и женщин. В табл. 2 представлены частоты аллелей и генотипов

Таблица 1
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 в группах больных БА и здоровых индивидов

Исследуемые группы	Частоты аллелей Pro198Leu GPX1		Частоты генотипов Pro198Leu GPX1		
	198P	198L	198P / P	198L / P	198L / L
Общая выборка больных БА					
Больные БА (n = 213)	0,657	0,343	90 (42,3)	100 (46,9)	23 (10,8)
Здоровые (n = 205)	0,700	0,300	104 (50,7)	79 (38,5)	22 (10,7)
Критерий различий, χ^2 (p)	1,75 (0,19)	3,02 (0,08)	3,02 (0,08)	0,00 (0,98)	
Выборка больных аллергической БА (аБА)					
Больные аБА (n = 155)	0,639	0,361	61 (39,4)	76 (49,0)	18 (11,6)
Здоровые (n = 205)	0,700	0,300	104 (50,7)	79 (38,5)	22 (10,7)
Критерий различий, χ^2 (p)	3,02 (0,08)	4,60 (0,03)*	3,97 (0,05)*	0,07 (0,79)	
Выборка больных неаллергической БА (нБА)					
Больные нБА (n = 55)	0,691	0,309	26 (47,3)	24 (43,6)	5 (9,1)
Здоровые (n = 205)	0,700	0,300	104 (50,7)	79 (38,5)	22 (10,7)
Критерий различий, χ^2 (p)	0,03 (0,85)	0,21 (0,65)	0,47 (0,49)	0,01 (0,92)	

Примечание: * — статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$.

полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы-1 в группах здоровых и больных БА мужчин. В общей выборке больных БА мужчин отмечена тенденция к увеличению частоты гетерозиготных носителей генотипа 198L/P GPX1 ($\chi^2 = 2,90$; $df = 1$; $p = 0,09$). Частота гетерозиготного генотипа 198L/P GPX1 была более чем в два раза выше у больных аллергической БА, чем у здоровых мужчин ($\chi^2 = 6,04$; $p = 0,01$; OR = 2,21; 95 % CI 1,17–4,19). Гомозиготных носителей генотипа 198P / P в группе больных аллергической БА было в два раза меньше, чем в контроле ($\chi^2 = 4,57$; $p = 0,03$; OR = 2,01; 95 % CI 1,06–3,81). Частоты аллелей и генотипов полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 в группах здоровых и больных неаллергической БА не различались ($p > 0,05$). Статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 между группами женщин, здоровых и больных различными клинико-патогенетическими вариантами БА, не выявлено.

Обсуждение

Селен-зависимая глутатионпероксидаза — один из главных внутриклеточных антиоксидантных ферментов, экспрессирующихся во всех тканях, в том числе в бронхиальном дереве и легких [13]. Основной функцией фермента является защита биологических мембран и внутриклеточных органелл от окислительного повреждения перекисями водорода, органическими гидроперекисями, гидроперекисями жирных кислот и фосфатидилхолина [14]. Генетическая изменчивость глутатионпероксидаз лежит в основе межиндивидуальной вариативности метаболизма высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления. Установлено, что ферментативная активность мутантного аллеля 198Leu гена GPX1 (наличие лейцина в 198 положении полипептидной цепи фермента) на 40 % меньше, чем у аллеля дикого типа

198Pro (пролин в 198 положении) [6]. В этой связи можно полагать, что выявленную нами у мужчин, больных аллергической БА, высокую частоту аллеля 198Leu с пониженной функциональной активностью GPX1 можно рассматривать как причину недостаточного обезвреживания накапливающихся в результате ОС гидроперекисей — основных субстратов глутатионпероксидаз. Когда продукция реактивных форм кислорода превышает способность пораженной ткани нейтрализовать их влияние, истощение внутриклеточного содержания глутатиона приводит к формированию ОС [15], а реактивные метаболиты становятся причиной повреждения тканевых структур бронхиального дерева и легких с последующим развитием воспалительного процесса. Недавно были описаны механизмы вовлечения бронхиального дерева в патологический процесс. Так, в протеомных исследованиях белков-маркеров ОС выявили, что под влиянием прооксидантов макрофаги и эпителиальные клетки демонстрируют три уровня проявления ОС (рисунок) [15]. Данная иерархическая модель показывает, каким образом усиливается проявление ОС от защитного (1-й уровень) до повреждающего (3-й уровень) эффектов. Как видно из рисунка, на 1-м уровне ОС клетки отвечают увеличением экспрессии антиоксидантных ферментов и ферментов биотрансформации ксенобиотиков (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, НАДФ-Н-квинаноксидоредуктазы, гемоксигеназы-1) посредством транскрипционной активации ядерного регуляторного фактора 2 (Nrf2). Активация этого пути защищает клетки от повреждающего и провоспалительного эффектов токсических веществ, а ослабление системы антиоксидантной защиты, связанное с наличием полиморфных аллелей их генов, может лежать в основе индивидуальной подверженности отдельных групп людей действию химических агентов, вызывающих ОС. На 2-м уровне при

Таблица 2
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 в группах мужчин, больных БА, и здоровых мужчин

Исследуемые группы	Частоты аллелей Pro198Leu GPX1		Частоты генотипов Pro198Leu GPX1		
	198P	198L	198P / P	198L / P	198L / L
Общая выборка мужчин больных БА					
Больные БА (n = 93)	0,656	0,344	39 (41,9)	44 (47,3)	10 (10,8)
Здоровые (n = 102)	0,706	0,294	54 (52,9)	36 (35,3)	12 (11,8)
Критерий различий, χ^2 (p)	1,12 (0,29)	2,36 (0,12)	2,90 (0,09)	0,05 (0,82)	
Выборка мужчин больных аллергической БА					
Больные аБА (n = 64)	0,633	0,367	23 (35,9)	35 (54,7)	6 (9,4)
Здоровые (n = 102)	0,706	0,294	54 (52,9)	36 (35,3)	12 (11,8)
Критерий различий, χ^2 (p)	1,92 (0,17)	4,57 (0,03)*	6,04 (0,01)*	0,05 (0,82)	
Выборка мужчин больных неаллергической БА					
Больные нБА (n = 28)	0,696	0,304	15 (53,6)	9 (32,1)	4 (14,3)
Здоровые (n = 102)	0,706	0,294	54 (52,9)	36 (35,3)	12 (11,8)
Критерий различий, χ^2 (p)	0,02 (0,89)	0,00 (0,95)	0,01 (0,93)	0,00 (0,97)	

Примечание: * — обозначены статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$.

усилении ОС происходит активация некоторых внутриклеточных сигнальных каскадов (в частности, трех главных митоген-активирующих протеинкиназных путей), приводящих к транскрипционной активации генов провоспалительных цитокинов, для многих из которых вовлеченность в патогенез БА уже доказана. Таким образом, усиливается продукция фактора некроза опухоли- α , IL-6, 8, сосудистого эндотелиального ростового фактора и др., вызывающих воспаление дыхательных путей и потенцирующих иммунопатологические эффекты классических Th2-цитокинов (IL-4, 5 и 13), индукция которых может быть напрямую вызвана сочетанным воздействием токсикантов и аллергенов на эпителиальные клетки бронхиального дерева. По-видимому, последняя особенность может лишь частично объяснять природу ассоциации полиморфизма L198P гена GPX1 преимущественно с аллергической формой БА. Третий уровень ОС вовлекает в патологический процесс митохондрии, вызывая их структурное повреждение и приводя к формированию супероксидных анионов, апоптозу и некрозу клеток. Эта модель ОС наглядно демонстрирует важнейшую защитную роль индукции ферментов антиоксидантной системы (в том числе и глутатионпероксидазы) в предупреждении деструктивно-воспалительных изменений дыхательных путей, занимающих важное место в патогенезе БА [1–3].

Ассоциация полиморфизма L198P гена глутатионпероксидазы-1 с аллергической БА у мужчин установлена впервые. В этой связи ген GPX1 можно рассматривать как новый кандидатный ген аллергической БА, по крайней мере, в русской популяции. С практической точки зрения, полученные данные о его вовлеченности в формирование астматического фенотипа могут быть полезны для разработки генотип-специфической терапии заболевания и, в частности, применения препаратов селена (биологический кофактор глутатионпероксидазы-1) у лиц с генетически детерминированной низкой активностью фермента [7]. Кроме того, изученный генетический маркер

имеет хороший потенциал в отношении прогноза риска развития аллергической БА у мужчин ($OR > 2$) и может применяться при формировании групп повышенного риска заболевания в практике медико-генетического консультирования.

Литература

1. Deaton C.M. The role of oxidative stress in an equine model of human asthma. *Redox Rep.* 2006; 11 (2): 46–52.
2. Talati M., Meyrick B., Peebles R.S. Jr. et al. Oxidant stress modulates murine allergic airway responses. *Free Radic. Biol. Med.* 2006; 40 (7): 1210–1219.
3. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 533 (1–3): 222–239.
4. Mak J.C., Chan-Yeung M.M. Reactive oxidant species in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12 (1): 7–11.
5. Fujisawa T. Role of oxygen radicals on bronchial asthma. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2005; 4 (4): 505–509.
6. Hamanishi T., Furuta H., Kato H. et al. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2004; 53: 2455–2460.
7. Hu Y.J., Diamond A.M. Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res.* 2003; 63: 3347–3351.
8. Mitrinen K., Sillanpaa P., Kataja V. et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2001; 22 (5): 827–829.
9. Вавилин В.А., Часовникова О., Ляхович В.В. и др. Генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы M1 и T1 у детей, больных бронхиальной астмой. *Вопр. мед. химии* 2000; 46 (4): 388–397.
10. Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г., Петрова М.А. и др. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме. *Генетика* 2001; 37 (1): 107–111.
11. Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А. и др. Анализ ассоциации делеционных полиморфизмов генов глутатион S-трансфераз GSTM1 и GSTT1 с предрасположенностью к бронхиальной астме и особенностями ее клинических проявлений в курской популяции. *Человек и его здоровье* 2005; 3: 49–55.
12. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. *Пульмонология* 1996; прил.: 1–166.
13. Arthur J.R. The glutathione peroxidases. *Cell Mol. Life Sci.* 2000; 57: 1825–1835.
14. Flohe L. The selenoprotein glutathione peroxidase. In: *Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects*. New York: Wiley; 1989. 643–732.
15. Gilmour M.I., Jaakkola M.S., London S.J. et al. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ. Hlth Perspect.* 2006; 114 (4): 627–633.

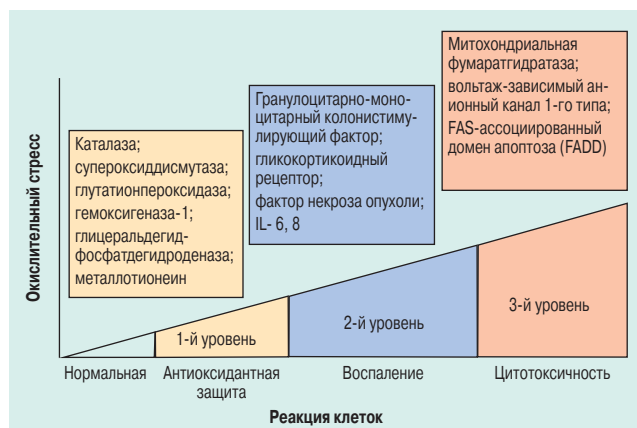


Рисунок. Иерархическая модель реакции клеток на ОС (по Li N. et al. 2003 и Xiao G.G. et al. 2003) [15]

Поступила 11.10.06

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-056.3-055.1-092

Клинико-экономическое исследование целесообразности применения препарата Симбикорт Турбухалер для лечения бронхиальной астмы средней степени тяжести

Межрегиональная общественная организация "Общество фармакоэкономических исследований", г. Москва

P.A.Vorobiev, A.S.Belevsky, M.V.Avksentieva, M.S.Smirnova, L.V.Maksimova, M.V.Sura

Clinical and economical trial of benefit of Symbicort Turbuhaler in moderate bronchial asthma

Summary

This prospective randomized trial involved 150 outpatients receiving Symbicort Turbuhaler and 150 patients who continued treatment administered before they entered the trial (the typical practice group). The administration of Symbicort was more beneficial according to 4 criteria of clinical efficacy (physical activity limitation, rate of daytime and nighttime symptoms, need in short-acting β_2 -agonists which were assessed with 5-point scales) and to FEV₁. Therapy with Symbicort was slightly more expensive but its cost-effectiveness ratio was more beneficial compared with that of typical therapy with cromones or inhaled steroids alone or when combined with long-acting β_2 -agonists.

Резюме

Проспективное рандомизированное исследование включало 150 амбулаторных больных, получающих Симбикорт Турбухалер, и 150 пациентов, продолжающих назначенное ранее лечение (группа "Типичная практика"). Применение Симбикорта Турбухалер показало лучшие результаты по 4 критериям клинической эффективности (степень ограничения физической активности, частота дневных и ночных симптомов, потребность в β_2 -агонистах короткого действия), оцениваемым по 5-балльным шкалам, и динамике ОФВ₁. Лечение Симбикортом Турбухалер было незначительно дороже, но соотношение "затраты / эффективность" было более благоприятным по сравнению с "типичной практикой" противовоспалительной терапии кромоном или ингаляционными глюкокортикостероидами в качестве монотерапии или комбинации с β_2 -агонистами длительного действия.

Распространенность бронхиальной астмы (БА) среди взрослых составляет 6-9 % [1], больные нуждаются в пожизненной медицинской помощи. В развитых странах затраты в связи с астмой составляют 1-2 % бюджетных средств, выделяемых на здравоохранение [2]. Одним из наиболее эффективных подходов, обеспечивающих оптимальный контроль астмы с использованием наименьших доз препаратов, является комбинированная терапия с включением ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и β_2 -агонистов длительного действия [2]. Многочисленные клинические исследования, в том числе FASSET, OPTIMA и др., доказали, что добавление β_2 -агонистов длительного действия к терапии низкими дозами иГКС обеспечивает более эффективный контроль астмы, чем просто увеличение дозы последних в 2 раза [3-5].

Симбикорт Турбухалер является комбинированным ингаляционным препаратом, в состав которого входит кортикостероид будесонид и β_2 -агонист длительного действия формотерол. Отсутствие данных об экономической целесообразности применения Симбикорта Турбухалер в терапии астмы средней тяжести в условиях российского здравоохранения обусловило актуальность настоящего исследования.

Целью исследования явилось проведение клинико-экономического анализа применения комбини-

рованного ингаляционного препарата будесонид / формотерол (Симбикорт Турбухалер) по сравнению с типичной практикой ведения больных с БА средней степени тяжести.

В ходе исследования решались следующие задачи:

1. анализ литературных данных о клинической эффективности применения препарата Симбикорт Турбухалер для терапии БА;
2. оценка и сопоставление объема и структуры затрат у больных с БА средней степени тяжести при применении препарата Симбикорт Турбухалер и в условиях типичной практики;
3. клинико-экономический анализ "затраты / эффективность" применения препарата Симбикорт Турбухалер по сравнению с типичной практикой ведения пациентов с БА средней степени тяжести.

Материал и методы

Работа выполнялась в соответствии с требованиями ОСТ "Клинико-экономические исследования. Общие положения" [6]. Проводилось сравнительное проспективное рандомизированное открытое клинико-экономическое исследование, данные собирали в 16 городах РФ.

Критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 12 лет, диагноз БА средней

степени тяжести, давность заболевания, не менее 6 мес. к моменту включения пациента в исследование. Критериями исключения служили беременность и период лактации, гиперчувствительность или наличие противопоказаний к компонентам исследуемого препарата, прием системных стероидов в течение 30 дней до 1-го визита, соматические заболевания пациента, которые, по мнению исследователя, могли исказить результаты, неспособность следовать врачебным рекомендациям, применение Симбикорта Турбухалер ранее.

Больные были рандомизированы в две группы:

1-я группа — "Симбикорт Турбухалер" — пациенты, которым отменялось предыдущее лечение, и назначалась терапия препаратом Симбикорт Турбухалер.

2-я группа — "Типичная практика" — пациенты, продолжавшие ранее назначенное амбулаторное лечение по поводу БА средней степени тяжести без применения Симбикорта Турбухалер (противовоспалительная терапия кромоном или иГКС в дозе 800–1 600 мкг/сут. в качестве монотерапии или в дозе 400–1 600 мкг/сут. в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия).

Из анализа были исключены карты, в которых отсутствовали данные об эффективности лечения, после чего число больных составило 150 в каждой группе.

Симбикорт Турбухалер (будесонид / формотерол 160 / 4,5 мкг) назначался по 2 дозы утром и 2 дозы вечером. Через 1 мес. терапии (на 3-м визите) при достижении контроля БА доза препарата Симбикорт Турбухалер уменьшалась до 1 ингаляции 2 раза в день. Критериями достижения контроля служили отсутствие или минимальное ограничение физической нагрузки, отсутствие ночных пробуждений, минимальная потребность (1 раз или менее в сутки) в β_2 -агонистах короткого действия.

В качестве регистрационных документов для сбора данных служили дневник пациента, карта самонаблюдения, карта пациента. Пациент на протяжении исследования вел карту самонаблюдения и дневник; в карте фиксировались понесенные им затраты на медикаменты, медицинские услуги, в дневнике — ограничение физической активности, дневные и ночные симптомы астмы, количество использованных по требованию за последние 2 нед. β_2 -агонистов короткого действия.

В карту пациента врачом вносились основные данные о больном и проводимом лечении: пол, возраст, основной и сопутствующий диагнозы; значения клинических и функциональных показателей; данные о медицинских услугах и лекарственных препаратах, назначенных пациенту за весь период наблюдения.

Состояние пациентов в обеих группах оценивалось по клиническим и функциональным критериям исходно (1-й визит), через две нед. (2-й визит), через 1 мес. (3-й визит), 3 мес. (4-й визит) и 6 мес. (5-й визит). Больной мог произвести незапланированный визит при необходимости. Врач и больной не ограничивались протоколом исследования в своих действиях по диагностике и лечению за исключением схемы применения Симбикорта Турбухалер.

Критериями оценки клинической эффективности служили степень ограничения физической активности, частота дневных и ночных симптомов, потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Степень нарушений представляли в баллах от 0 до 4, где 0 — отсутствие нарушений, 2–4 — умеренные и выраженные нарушения (табл. 1). Также оценивалось количество обострений. За критерии обострения были приняты: появление или усиление одышки, учащение применения бронхолитиков (более 1 раза в день), появление симптомов болезни ночью (в течение двух последовательных дней). Во время

Таблица 1
Оценка клинической эффективности лечения

Шкала	Балльная оценка
Ограничение физической активности (среднее за последние 2 нед.)	0 — нет ограничений; 1 — ограничения переносимости значительной физической нагрузки; 2 — ограничения переносимости умеренной физической нагрузки; 3 — ограничения переносимости незначительной физической нагрузки; 4 — одышка в покое
Частота дневных симптомов (средняя за последние 2 нед.)	0 — нет дневных симптомов; 1 — один раз за 2-3 дня; 2 — раз в день; 3 — 2-3 раза в день; 4 — больше 4 раз в день
Частота ночных симптомов (средняя за последние 2 нед.)	0 — нет ночных симптомов; 1 — один раз в нед.; 2 — 2-3 раза в нед.; 3 — каждую ночь; 4 — каждую ночь несколько раз
Потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (средняя за последние 2 нед.)	0 — нет потребности; 1 — один раз в 2-3 дня; 2 — один раз в день; 3 — 2-3 раза в день; 4 — больше 4 раз в день

всех визитов исследовался объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁).

Клинико-экономический анализ проводили методом "затраты / эффективность". Соотношение "затраты / эффективность" (CER — затраты, приходящиеся на единицу эффективности) для каждой схемы лечения рассчитывалось по формуле:

$$CER = C / Ef(1), \text{ где:}$$

C — затраты на ведение одного пациента;

Ef — эффективность лечения.

При клинико-экономическом анализе учитывались расходы на все медицинские услуги, оказанные больному за период наблюдения, и все назначенные лекарственные средства. Затраты на медицинские услуги рассчитывались на основе цен на платные услуги федерального медицинского учреждения как в наибольшей степени приближенные к себестоимости (тарифы на услуги в системе ОМС и бюджетные расценки сильно занижены и не отражают истинных затрат на лечение [7]). Затраты на лекарственные средства рассчитывались на основе розничных цен аптек г. Москвы, представленных в сети Интернет на фиксированный день (средняя цена из всех представленных).

Показателями эффективности служили:

1. вероятность отсутствия у больного умеренных или выраженных нарушений по всем использованным шкалам в конце исследования: эффект считался достигнутым, если нарушения по каждой из шкал у больного отсутствовали (0 баллов), либо были легкими (1 балл).
2. Медиана разности значений ОФВ₁ (%_{долж.}) в начале и конце исследования, которая определялась как медиана арифметической разницы значений ОФВ₁ для каждого больного.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ *Excel*, *Biostat*. Для определения достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента, критерии χ^2 , Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В анализ клинической эффективности по завершению 1-го мес. наблюдения были включены 300 карт, по завершению 6 мес. — 163 карты. До начала лечения сформированные после выбраковки карт группы были сопоставимы по возрастному-половому составу и ОФВ₁ (табл. 2):

1-я группа "Симбикорт Турбухалер" — 58 (38,7 %) мужчин и 92 (61,3 %) женщины в возрасте 12–72 лет, средний возраст $40,1 \pm 18$ лет;

2-я группа "Типичная практика" — 55 (36,9 %) мужчин и 95 (63,3 %) женщин в возрасте 12–80 лет (средний возраст $43,7 \pm 18,6$ лет).

Через 1 мес. терапии Симбикортом Турбухалер у 89 из 150 больных (59,3 %) был достигнут контроль над заболеванием и дозу препарата удалось снизить

Таблица 2
Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	"Симбикорт Турбухалер" (n = 150)	"Типичная практика" (n = 150)
Мужчины, абс (%)	58 (38,7)	55 (36,7)
Женщины, абс (%)	92 (61,3)	95 (61,3)
Возраст, лет, M ± m, (разброс)	40,1 ± 18,0 (от 12 до 72)	43,7 ± 18,6 (от 12 до 80)
ОФВ ₁ , % _{долж.} , M ± m	68,8 ± 16,5	70,3 ± 17,4

Примечание: различия между группами статистически незначимы.

до 1 ингаляции 2 раза в день.

Применение препарата Симбикорт Турбухалер показало лучшие результаты в сравнении с "Типичной практикой" по всем используемым критериям клинической эффективности. Так, через 1 мес. терапии (к 3-му визиту) доля больных без ограничения физической активности (табл. 3) на фоне терапии Симбикортом возросла с 5 до 31 %, в условиях "Типичной практики" — с 3 до 6 % (различия между группами статистически достоверны; $p = 0,000$). Число пациентов с умеренными и выраженными ограничениями физической активности (2–4 балла) достоверно снижалось как на фоне терапии Симбикортом с 71 до 19 %, так и при "Типичной практике" с 72 до 43 % и к 3-му визиту в группе "Симбикорт" становилось значимо ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,000$).

Достоверная разница между группами в частоте дневных симптомов также отмечена через месяц те-

Таблица 3
Число больных с умеренными и выраженными нарушениями (2–4 балла) на 1-м и 3-м визитах в группах "Симбикорт Турбухалер" (n = 150) и "Типичная практика" (n = 150)

Группа сравнения	1-й визит		3-й визит	
	абс.	%	абс.	%
Ограничение физической активности				
"Симбикорт Турбухалер"	107	71,3	29	19,3
"Типичная практика"	108	72,0	65	43,3
Частота дневных симптомов				
"Симбикорт Турбухалер"	122	81,3	39	26,0
"Типичная практика"	111	74,0	76	50,7
Частота ночных симптомов				
"Симбикорт Турбухалер"	103	68,7	22	14,7
"Типичная практика"	84	56,0	43	28,7
Потребность в β_2-агонистах короткого действия				
"Симбикорт Турбухалер"	118	78,7	42	28,0
"Типичная практика"	106	70,7	73	48,67
По всем использованным шкалам				
"Симбикорт Турбухалер"	140	93,33	56	37,33
"Типичная практика"	131	87,33	93	62

Примечание: различия по всем критериям между 1-м и 3-м визитами статистически значимы в группе "Симбикорт Турбухалер" ($p = 0,000$) и группе "Типичная практика" ($p = 0,000$); различия между группами отсутствуют на 1-м визите и статистически значимы на 3-м визите ($p = 0,000$).

рапии. Доля больных с отсутствием дневных симптомов возрастала в обеих группах, но прирост в группе "Симбикорт Турбухалер" превосходил таковой при "Типичной практике": с 5 до 43 % и с 3 до 13 % соответственно.

Число пациентов с отсутствием ночных симптомов также увеличивалось в обеих группах, но более выражено в группе "Симбикорт Турбухалер" (с 9 до 52 % и с 18 до 30 % в 1-й и 2-й группах соответственно, различия между группами статистически достоверны, $p = 0,000$).

В группе "Симбикорт Турбухалер" на 3-м визите была значимо меньше доля пациентов с частыми дневными (26,0 и 50,7 % соответственно; $p = 0,000$) и ночными симптомами (14,7 и 28,7 %; $p = 0,005$).

Динамика снижения потребности в короткодействующих β_2 -агонистах в группе "Симбикорт Турбухалер" была нагляднее. Прирост числа больных с отсутствием потребности в бронхолитиках короткого действия в группе "Симбикорт Турбухалер" (с 8 до 51 % к 3-му визиту) был выше, чем в группе "Типичная практика" (с 10 до 16 % соответственно). Доля больных с высокой потребностью в β_2 -агонистах короткого действия в группе получавших Симбикорт Турбухалер также оказывалась значимо меньшей, чем в группе "Типичная практика" (28,0 и 48,7 %; $p = 0,000$).

К концу 6-месячного периода наблюдения положительная динамика нарастала, и на 5-м визите состояние пациентов в группе "Симбикорт Турбухалер"

Таблица 4
Число больных с умеренными и выраженными нарушениями (2–4 балла) на 1-м и 5-м визитах в группах "Симбикорт Турбухалер" ($n = 93$) и "Типичная практика" ($n = 70$)

Группа сравнения	1-й визит		5-й визит	
	абс.	%	абс.	%
Ограничение физической активности				
"Симбикорт Турбухалер"	71	76,3	9	9,7
"Типичная практика"	59	84,3	27	38,6
Частота дневных симптомов				
"Симбикорт Турбухалер"	76	81,7	8	8,6
"Типичная практика"	45	64,3	46	65,7
Частота ночных симптомов				
"Симбикорт Турбухалер"	67	72,0	5	5,4
"Типичная практика"	42	60,0	20	28,6
Потребность в β_2-агонистах короткого действия				
"Симбикорт Турбухалер"	76	81,7	7	7,5
"Типичная практика"	52	74,3	25	35,7
По всем использованным шкалам				
"Симбикорт Турбухалер"	87	93,6	20	21,5
"Типичная практика"	64	91,4	38	54,3

Примечание: различия между 1-м и 5-м визитами статистически значимы по всем критериям в группе "Симбикорт Турбухалер" ($p = 0,000$) и в группе "Типичная практика" ($p = 0,000$) за исключением критерия "частота дневных симптомов" ($p = 0,999$); различия между группами по всем критериям отсутствуют на 1-м визите и статистически значимы на 5-м визите ($p = 0,000$).

Таблица 5
Средние значения ОФВ₁ на 1-м и 3-м визитах в группах "Симбикорт Турбухалер" ($n = 150$) и "Типичная практика" ($n = 150$), %

Группа	1-й визит	3-й визит	Прирост, медиана
"Симбикорт Турбухалер"	68,6 ± 16,9	83,6 ± 15,2	12,0
"Типичная практика"	69,7 ± 17,2	74,7 ± 15,8	4,0

Примечание: различия между 1-м и 3-м визитами статистически значимы в группе "Симбикорт Турбухалер" ($p = 0,000$) и группе "Типичная практика" ($p = 0,000$); различия между группами отсутствуют на 1-м визите ($p = 0,834$) и статистически значимы на 3-м визите ($p = 0,000$).

было лучше, чем в группе "Типичная практика" (табл. 4). К 5-му визиту доля пациентов с умеренными и выраженными ограничениями физической нагрузки была достоверно меньше в группе "Симбикорт Турбухалер" по сравнению с "Типичной практикой" (9,7 и 38,6 %; $p = 0,000$), также как и доля пациентов с ежедневными дневными симптомами (соответственно 8,6 по сравнению с 65,7 %, $p = 0,000$).

Частые ночные симптомы и потребность в ежедневном использовании бронхолитиков короткого действия фиксировались у значительно меньшей части больных (5,4 в сравнении с 28,6 % и 7,5 в сравнении с 35,7 % в группах "Симбикорт Турбухалер" и "Типичная практика" соответственно; $p = 0,000$).

Обобщая приведенные выше данные, следует отметить, что число пациентов, имеющих умеренные или выраженные нарушения (2–4 балла) хотя бы по одной из использованных шкал, снижалось в течение периода наблюдения в обеих группах, но к 3-му визиту (1-й мес. наблюдения) среди получавших Симбикорт Турбухалер таких пациентов было меньше, чем в группе "Типичная практика" — 37,3 в сравнении с 62,0 % ($p = 0,000$). В дальнейшем доля больных данной категории продолжала снижаться, соотношение в группах к 5-му визиту оставалось прежним (21,5 в сравнении с 54,3 %), т. е. достоверно лучшим в группе "Симбикорт Турбухалер" ($p = 0,000$).

Группа "Симбикорт Турбухалер" демонстрировала и более отчетливую динамику спирометрических показателей (табл. 5, 6), в частности, такого показателя, как ОФВ₁: достоверный прирост значений наблюдался уже к 3-му визиту (12 % долж. по медиане; $p = 0,000$).

Таблица 6
Средние значения ОФВ₁ при 1-м и 5-м визите в группах "Симбикорт Турбухалер" ($n = 93$) и "Типичная практика" ($n = 70$), %

Группа	1-й визит	5-й визит	Прирост, медиана
"Симбикорт Турбухалер"	67,6 ± 17,3	86,3 ± 12,8	20,0
"Типичная практика"	67,4 ± 13,3	76,5 ± 12,9	11,0

Примечание: различия между 1-м и 3-м визитами статистически значимы в группе "Симбикорт Турбухалер" ($p = 0,000$) и группе "Типичная практика" ($p = 0,000$); различия между приростом в обеих группах статистически значимы ($p = 0,000$).

Таблица 7
Медиана затрат на одного пациента за 1-й мес. наблюдения в группах
"Симбикорт Турбухалер" (n = 150) и "Типичная практика" (n = 150), руб.

Группа	Медицинские услуги	Лекарственные средства*	Общие затраты
"Симбикорт Турбухалер"	2 567,50	1 958,73	5 808,94
"Типичная практика"	4 121,75	1 687,10	4 526,23

Примечание: * — различия между группами статистически достоверны ($p = 0,000$).

и возрастал еще более к 5-му визиту — медиана 20 %. В группе "Типичная практика" через месяц наблюдения увеличение ОФВ₁ (медиана 4 %) уровня значимости не достигало ($p = 0,122$), а через 6 мес. терапии (медиана 11 %) становилось достоверным, но меньшим, чем в группе "Симбикорт Турбухалер" ($p = 0,000$ при сравнении 2 групп).

Общие затраты на одного больного за 1-й мес. наблюдения (табл. 7) в группе "Симбикорт Турбухалер" (по медиане 5 808,94 руб.) были несколько выше, чем в группе "Типичная практика" (4 526,23 руб.), однако различия статистически недостоверны. Затраты на лекарственные средства оказались статистически значимо выше в группе "Симбикорт Турбухалер" (1 958,73 руб. и 1 687,19 руб. в 1-й и 2-й группах соответственно), но в группе "Типичная практика" они отличались большей вариабельностью. Затраты на медицинские услуги в группе "Симбикорт Турбухалер", напротив, несколько ниже (медиана затрат 2 567,50 руб. и 4 121,75 руб. для 1-й и 2-й групп соответственно, различия между группами статистически недостоверны, возможно, из-за высокой вариабельности затрат).

Общие затраты за 5 визитов были рассчитаны методом моделирования с учетом результатов, полученных за 1-й мес. терапии (исходя из предположения, что затраты на месяц терапии остаются неизменными на всем протяжении наблюдения). Медиана общих затрат на одного пациента за 6 мес.

наблюдения составила 34 853,64 руб. в группе "Симбикорт Турбухалер" и 27 157,38 руб. в группе "Типичная практика".

Доля больных с отсутствием умеренных или тяжелых нарушений по всем использованным шкалам на 3-м визите составила в группе "Симбикорт Турбухалер" 62,7 %, в группе "Типичная практика" — 38 %, т. е. вероятность достижения эффекта у одного больного в группе "Симбикорт Турбухалер" составила 0,63, в группе "Типичная практика" — 0,38. Соотношение "затраты / эффективность" за 1-й мес. наблюдения по критерию "отсутствие умеренных или тяжелых нарушений по всем использованным шкалам" было более благоприятным для группы "Симбикорт Турбухалер" по сравнению с группой "Типичная практика" (табл. 8) и составило соответственно 9 220,54 и 11 911,13 руб. на достижение эффекта у одного больного.

Завершили исследование (6 мес. наблюдения) 93 пациента в группе "Симбикорт Турбухалер" и 70 — в группе "Типичная практика". К концу исследования доля больных с отсутствием умеренных или тяжелых нарушений по всем использованным шкалам в группе "Симбикорт Турбухалер" составила 79,0 %, в группе "Типичная практика" — 45,7 %, а эффективность по данному критерию соответственно 0,79 и 0,46. Соотношение "затраты / эффективность" оставалось более благоприятным для группы "Симбикорт Турбухалер" по сравнению с "Типичной практикой" (табл. 9).

Таблица 8
Результаты анализа "затраты / эффективность" в группах "Симбикорт Турбухалер" (n = 150)
и "Типичная практика" (n = 150) по критерию "Отсутствие умеренных или тяжелых нарушений
по всем использованным шкалам" на 3-м визите

Группа	Затраты на ведение пациента, руб.	Вероятность достижения эффекта	Соотношение "затраты / эффективность" (руб. / эффект)
"Симбикорт Турбухалер"	5 808,94	0,63	9 220,54
"Типичная практика"	4 526,23	0,38	11 911,13

Таблица 9
Показатель соотношения "затраты / эффективность" в группах "Симбикорт Турбухалер" (n = 93)
и "Типичная практика" (n = 70) по критерию "Отсутствие умеренных или тяжелых нарушений
по всем использованным шкалам" на 5-м визите

Группа	Затраты на ведение пациента, руб.	Вероятность достижения эффекта	Соотношение "затраты / эффективность" (руб. / эффект)
"Симбикорт Турбухалер"	34 853,64	0,78	44 684,15
"Типичная практика"	27 157,38	0,46	59 037,78

Таблица 10
Показатель соотношения "затраты / эффективность" в группах "Симбикорт Турбухалер" (n = 150)
и "Типичная практика" (n = 150) по критерию "Медиана разности значений ОФВ₁" (%_{долж.})
на 1-м и 3-м визитах

Группа	Затраты на ведение пациента, руб.	Медиана разности значений ОФВ ₁ , %	Соотношение "затраты / эффективность", руб. / %
"Симбикорт Турбухалер"	5 808,94	12	484,08
"Типичная практика"	4 526,23	4	1131,56

Таблица 11
Показатель соотношения "затраты / эффективность" в группах "Симбикорт Турбухалер" (n = 93)
и "Типичная практика" (n = 70) по критерию "Медиана разности значений ОФВ₁" (%_{долж.})
на 1-м и 5-м визитах

Группа	Затраты на ведение пациента, руб.	Медиана разности значений ОФВ ₁ , %	Соотношение "затраты / эффективность", руб. / %
"Симбикорт Турбухалер"	34 853,64	20	1 742,68
"Типичная практика"	27 157,38	11	2 468,86

Результаты расчета показателя соотношения "затраты / эффективность" по критерию "Медиана разности значений ОФВ₁ на 1-м и 3-м визитах" представлены в табл. 10, цена эффекта была ниже для группы "Симбикорт Турбухалер".

Аналогичным было соотношение "затраты / эффективность" и через 6 мес. терапии (табл. 11).

Таким образом, применение Симбикорта Турбухалер у включенных в анализ больных показало лучшие результаты в сравнении с "Типичной практикой" в лечении БА средней тяжести по всем используемым критериям клинической эффективности (степень ограничения физической активности, частота дневных и ночных симптомов, потребность в β_2 -агонистах короткого действия), также наблюдалась более яркая динамика ОФВ₁. Цена эффекта (соотношение "затраты / эффективность") была меньшей для Симбикорта Турбухалер по сравнению с типичной практикой применения противовоспалительной терапии кромоном или иГКС в дозе 800–1 600 мкг / сут. в качестве монотерапии или в дозе 400–1 600 мкг / сут. в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия. Целесообразно проведение дальнейших исследований для определения эффективности и затрат на применение препарата Симбикорт Турбухалер в реальной практике в сравнении с альтернативными схемами терапии БА.

Литература

1. Палеев Н.Р. (ред.) Болезни органов дыхания: Руководство по внутренним болезням. М.: Медицина; 2000.
2. Воробьев П.А. (ред.) Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед; 2004.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA Совместный доклад Национального института Сердца, Легких и Крови США, Всемирной Организации Здравоохранения. Пересмотр 2002 г. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
4. Приказ Минздрава России №163 от 27.05.2002 г. "Об утверждении ОСТ "Клинико-экономические исследования. Общие положения". М.; 2002.
5. Barnes P.J. (for the OPTIMA study group). Treatment of mild persistent asthma with low doses of inhaled budesonide alone or in combination with formoterol. Thorax, 2000; 55 (Suppl. 3): A4.
6. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 996–1001.
7. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1405–1411.

Поступила 04.12.06
 © Коллектив авторов, 2007
 УДК 616.248-085.234

Внутрисердечная гемодинамика у больных бронхиальной астмой пожилого возраста и влияние небулайзерной бронхолитической терапии на ее показатели

Кафедра госпитальной терапии № 2, Дагестанская медакадемия

К.М.Алиева, М.И.Ибрагимова, К.А.Масуев

Intracardiac hemodynamics and effects of nebulized bronchodilating therapy in elderly patients with asthma

Summary

The objective of the study was to evaluate right and left heart hemodynamics, right (RV) and left (LV) ventricular diastolic function and effectiveness of nebulized bronchodilators. The study involved 86 elderly patients with bronchial asthma (BA). The control group included 22 elderly patients without lung or heart diseases. The results found remodeling RV and LV, RV and LV diastolic dysfunction that worsened as asthma severity increased. These parameters correlated to a level of pulmonary hypertension which was mostly moderate (35.0 ± 7.9 mmHg). Nebulized bronchodilators improved the heart hemodynamics: pulmonary hypertension reduced, time and velocity parameters of RV and LV improved. The most effective medication in elderly patients with BA was Berodual.

Резюме

Целью исследования было изучение состояния центральной гемодинамики, диастолической функции (ДФ) правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ) сердца у больных бронхиальной астмой (БА) и влияния небулайзерной терапии (НТ) бронхолитиками на эти показатели. В исследование были включены 86 больных БА пожилого и старческого возраста. Контрольную группу составили 22 человека гериатрического возраста без легочной и сердечной патологии. У больных БА выявлены признаки ремоделирования ПЖ и ЛЖ, диастолическая дисфункция как ПЖ, так и ЛЖ, которые нарастают по мере тяжести заболевания и коррелируют с уровнем легочной гипертензии. Легочная гипертензия у большинства больных носит умеренный характер ($35,0 \pm 7,9$ мм рт. ст.). Небулайзерная бронхолитическая терапия сопровождалась улучшением параметров внутрисердечной гемодинамики. Существенно снижалось систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), улучшались скоростные и временные показатели ПЖ и ЛЖ.

Бронхиальная астма (БА) является важнейшей причиной смертности во всем мире. По данным последних эпидемиологических исследований ею страдают около 5 % взрослого населения планеты [1]. При этом все чаще встречаются тяжелые инвалидизирующие формы заболевания.

Бронхиальная обструкция с последующим повышением давления в легочной артерии приводит к недостаточности правых отделов сердца и развитию хронического легочного сердца (ХЛС) [2, 3].

При лечении обострений бронхообструктивных заболеваний, особенно в пожилом и старческом возрасте, применение ингаляционной небулайзерной терапии (НТ) наиболее предпочтительно [4–6].

Цель данного исследования — изучить состояние центральной гемодинамики, диастолической функции (ДФ) правого (ПЖ) и левого желудочков (ЛЖ) сердца у больных БА и изменения их показателей под влиянием НТ бронхолитиками.

Материалы и методы

Обследованы 86 больных среднетяжелой и тяжелой формами БА в возрасте от 60 до 88 лет (средний воз-

раст $70,4 \pm 6,3$ лет). Средняя длительность заболевания — $14,5 \pm 9,6$ лет. Среднетяжелой БА страдал 21 больной (группа А), 65 больных — тяжелой БА (группа В). Для оценки параметров внутрисердечной гемодинамики обследуемых сравнивали с контрольной группой, которую составили 22 пациента того же возраста без легочной и сердечной патологии.

Всем пациентам проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца на аппаратах LOGIQ 400 и TOSHIBA в В, М и доплер-режиме по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской исследовательской группы по диастолической сердечной недостаточности.

Допплерэхокардиографическое (Д-ЭхоКГ) исследование проводилось при поступлении больных в стационар и после курса терапии. Ингаляции бронхолитиками проводились 2–3 раза в день через компрессорный небулайзер *Pary Boy* (*Pary*, Германия) в течение 17–21 дня.

Оценка центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ включала следующие показатели: диаметр аорты (Ао), левое предсердие (ЛП), конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР), конечно-систолический размер

ЛЖ (КСР), фракцию выброса ЛЖ (ФВ), фракцию сокращения ЛЖ (ΔS), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), конечно-диастолический размер ПЖ, выходной тракт ПЖ (ВТПЖ), толщину передней стенки ПЖ (ПСПЖ), диаметр легочной артерии (ЛА) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

ДФ оценивали при исследовании трансмитрального и транстрикуспидального потоков методом Д-ЭхоКГ. Изучались максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (Емк) и ПЖ (Етк; м/с), скорость кровотока позднего диастолического наполнения желудочков или систолы предсердий — Амк и Атк (м/с), отношение скоростей кровотока раннего и позднего наполнения (Емк / Амк и Етк / Атк), время изоволюметрического расслабления ЛЖ — IVRT (мс; оценивалось по показателям трансмитрального кровотока и кровотока в выносящем тракте ЛЖ в режиме непрерывно-волнового доплера); время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ — DT (мс).

Показателем гипертрофического типа диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ и ПЖ считалось отношение $E/A < 1$. Рестриктивный тип оценивался по: $E/A > 1,8$; DT < 150 мс; IVRT < 80 мс [7].

Соответственно проводимой терапии были сформированы 3 группы больных (44 человека): 1-я группа — получала комбинированный препарат, содержащий фенотерола гидробромид и ипратропия бромид в соотношении 2 : 1, в дозе 1–2 мл ($n = 18$), 2-я группа — небулайзерную терапию комбинацией фенотерола гидробромида и ипратропия бромида в соотношении 1 : 2 (т. е. обратном их соотношению в 1-й группе; $n = 16$); 3-я группа — пациенты, получавшие традиционную бронхолитическую терапию, включавшую 5–10 мл 2,4%-ного раствора эуфиллина в/в капельно ($n = 10$). Больные во всех группах были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ *Statistica 6.0*, *Biostat* и *Excel*. Количественные признаки представлялись в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Достоверность различий определяли по t -критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для корреляционного анализа применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, Гамма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Выявлено, что у больных БА СДЛА превышало значения в контрольной группе и составило $35,04 \pm 7,87$ мм рт. ст. и $24,38 \pm 5,80$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). У 71 % обследованных (61 человек) имелась умеренная легочная гипертензия (ЛГ; $36,6 \pm 5,3$ мм рт. ст.), у 7 % больных (6 человек) — значительная ЛГ ($53,8 \pm 5,3$ мм рт. ст.). У 19 человек уровень СДЛА был в пределах нормативных значений ($23,6 \pm 3,3$ мм рт. ст.).

Сравнение уровня СДЛА с тяжестью болезни показало, что при тяжелой БА эти значения выше, чем при среднетяжелой БА ($35,9 \pm 9,0$ и $30,0 \pm 5,3$ мм рт. ст. соответственно; $p < 0,05$).

У больных БА по сравнению с контрольной группой наблюдались процессы ремоделирования как ПЖ, так и ЛЖ: статистически достоверное утолщение МЖПд ($1,1 \pm 0,11$ и $1,00 \pm 0,07$, $p = 0,019$) и утолщение ЗСЛЖд ($1,1 \pm 0,11$ и $1,0 \pm 0,09$, $p = 0,01$). Значения диаметра Ао, ЛП, КДР и КСР были в пределах нормативных величин (табл. 1).

О снижении систолической функции ЛЖ у больных БА свидетельствовало снижение фракции укорочения ЛЖ (ΔS ; $34,25 \pm 4,74$ и $38,44 \pm 5,57$; $p = 0,001$) и ФВ ЛЖ ($62,75 \pm 6,38$ и $68,22 \pm 6,86$, $p = 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

При анализе показателей ПЖ у больных БА в сравнении с контрольной группой выявлены существенные структурные изменения: гипертрофия ПСПЖ ($0,66 \pm 0,01$ и $0,49 \pm 0,01$ соответственно, $p < 0,001$), расширение диаметра ПЖ ($2,55 \pm 0,39$ и $2,05 \pm 0,23$, $p < 0,001$), ВТПЖ ($3,13 \pm 0,37$ и $2,57 \pm 0,28$, $p < 0,001$) и диаметра ЛА ($2,63 \pm 0,20$ и $2,02 \pm 0,16$, $p < 0,001$; табл. 2). Следует особо подчеркнуть, что процессы ремоделирования ПЖ у больных БА возникают уже при незначительном повышении СДЛА.

При изучении трансмитрального кровотока у больных выявлены признаки нарушения ДФ ЛЖ. У части более тяжелых пациентов отмечалась псевдонормализация трансмитрального и транстрикуспидального потоков, поэтому далее больных разделили на 2 подгруппы: А — среднетяжелая и В — тяжелая БА.

У больных среднетяжелой БА выявлено нарушение ДФ по гипертрофическому типу, а в 13 % случаев

Таблица 1
Показатели центральной гемодинамики у больных БА

Показатели	БА ($n = 86$)	Контрольная группа ($n = 22$)
Ао, см	$3,18 \pm 0,36$	$3,09 \pm 0,24$
ЛП, см	$3,70 \pm 0,34$	$3,78 \pm 0,25$
КДР, см	$4,87 \pm 0,44$	$4,97 \pm 0,38$
КСР, см	$3,18 \pm 0,44$	$3,03 \pm 0,37$
МЖП, см	$1,1 \pm 0,11^*$	$1,0 \pm 0,07^*$
ТЗСЛЖ, см	$1,1 \pm 0,11^*$	$1,0 \pm 0,09^*$
ФВ, %	$62,75 \pm 6,38^{**}$	$68,22 \pm 6,86^{**}$
ΔS , %	$34,25 \pm 4,74^{**}$	$38,44 \pm 5,57^{**}$

Примечание: * — достоверность $p < 0,05$; ** — достоверность $p < 0,005$.

Таблица 2
Показатели ремоделирования ПЖ, ЛА и легочной гипертензии

Показатели	БА ($n = 86$)	Контрольная группа ($n = 22$)
ДПЖ, см	$2,55 \pm 0,39^{**}$	$2,05 \pm 0,23$
ВТПЖ, см	$3,13 \pm 0,37^{**}$	$2,57 \pm 0,28$
ТПСПЖ, см	$0,66 \pm 0,01^{**}$	$0,49 \pm 0,01$
ЛА, см	$2,63 \pm 0,20^{**}$	$2,02 \pm 0,16$
СДЛА, мм Hg	$35,04 \pm 7,87^{**}$	$24,38 \pm 5,80$

Примечание: ** — достоверность $p < 0,005$.

тяжелой БА — псевдонормальный тип ДФ ЛЖ (при сравнении трансмитрального потока с потоком в легочных венах или на пробе Вальсальвы).

Сравнение больных среднетяжелой БА (А) с контрольной группой выявило статистически значимое различие изучаемых показателей. В группе А имело место уменьшение скорости Емк ($49,3 \pm 6,4$ и $55 \pm 10,65$ см/с, $p = 0,05$), уменьшение соотношения скоростей Е / Амк ($0,69 \pm 0,1$ и $0,83 \pm 0,22$, $p = 0,02$), удлинение DT ($230,0 \pm 31,9$ и $203,5 \pm 37,5$ с, $p = 0,01$) и IVRT ($121,1 \pm 10,64$ и $110,0 \pm 15,22$ с, $p = 0,01$).

В группе В снижение скорости Емк по сравнению с пациентами контрольной группой было незначительным ($53,2 \pm 15,8$ и $55 \pm 10,65$ см/с). Отношение Е / А было сниженным ($0,76 \pm 0,3$ и $0,83 \pm 0,22$), IVRT также имело тенденцию к удлинению ($116,0 \pm 19,8$ и $110,0 \pm 15,22$ мс), но эти изменения были статистически недостоверны, что связано с наличием у пациентов этой группы псевдонормализации потока, а не с более легкой степенью нарушения ДФ.

При изучении транстрикуспидального потока выявлено статистически недостоверное снижение скорости Етк в обеих группах больных ($40,6 \pm 4,3$ см/с и $40,0 \pm 8,6$ см/с соответственно) по сравнению с контрольной группой ($43,4 \pm 7,1$). Соотношение Е / Атк было сниженным ($0,73 \pm 0,1$ и $0,70 \pm 0,14$, соответственно) по сравнению с контрольной группой ($0,9 \pm 0,18$). Время DT удлинилось у всех больных БА по сравнению с контрольной группой: $216,7 \pm 24,1$ мс и $214,3 \pm 38,8$ мс к $191,0 \pm 23,3$ мс (табл. 3).

Таким образом, анализ приведенных данных выявил изменения основных показателей, характеризующих ДФ ПЖ у больных БА. У большинства больных выявлен гипертрофический тип ДД. Псевдонормальный ДД ПЖ выявлен у больных тяжелой БА лишь в 4,4 % случаев.

Положительная клиническая динамика на фоне НТ бронхолитиками наблюдалась у 93,7 % больных БА. Она характеризовалась уменьшением одышки, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением отхождения мокроты, уменьшением кашля, нормализацией сна, умеренным снижением числа ЧСС в покое. Больные хорошо переносили

НТ. Лишь у троих больных отмечалось появление головокружения, не требовавшее отмены НТ.

Под влиянием проведенной терапии во всех 3 группах больных БА наблюдалось снижение СДЛА. В 1-й группе больных, получавших БД, СДЛА снизилось на 19 % (с $34,6$ до $28,1$ мм рт. ст.), во 2-й группе (Б + А) — на 13,4 % (с $39,8$ до $34,7$ мм рт. ст.), в 3-й группе (традиционная терапия) — на 7,5 % (с $32,8$ до $30,8$ мм рт. ст.). Однако снижение СДЛА носило статистически достоверный характер только в группах, получавших НТ бронхолитиками (см. рисунок).

При динамическом исследовании показателей ДФ ЛЖ после проведенного лечения отмечалось повышение исходно сниженной скорости Емк, однако достоверное повышение имело место у пациентов 1-й группы (с $47,8 \pm 6,6$ до $52,2 \pm 7,5$ см/с, $p = 0,05$).

Соотношение скоростей Е / Амк также возрастало в 1-й группе больных (с $0,64 \pm 0,09$ до $0,7 \pm 0,09$). По действию на этот показатель НТ с БД ($p = 0,006$) превосходила комбинацию Б + А, при которой Е / А не изменилось ($0,74 \pm 0,14$ и $0,74 \pm 0,12$, $p = 0,788$), и имела явное преимущество перед традиционной терапией, после которой значение Е / А уменьшилось (с $0,76 \pm 0,04$ до $0,74 \pm 0,07$, $p = 0,3$). Время DT уменьшилось также в 1-й группе (с $246,5 \pm 24,6$ до $231,8 \pm 26,9$ мс, $p = 0,02$).

Показателем ДФ ЛЖ, наиболее рано реагирующим на лечение, был IVRT. На фоне проведенной терапии во всех группах наблюдалось его укорочение (с $129,4 \pm 18,1$ до $118,9 \pm 16,9$ мс в 1-й группе, с $118,5 \pm 11,3$ до $110,7 \pm 14,1$ мс и с $119,8 \pm 8,5$ до $113,8 \pm 6,8$ мс во 2-й и 3-й группах соответственно).

При исследовании ДФ ПЖ у больных 1-й и 2-й групп выявлено достоверное повышение скорости Етк. Особенно значимым прирост скорости Етк был в 1-й группе (с $39,8 \pm 4,6$ до $43,3 \pm 4,7$ см/с, $p = 0,001$). Во 2-й группе показатель Етк увеличился с $40,1 \pm 2,3$ до $42,4 \pm 2,5$ см/с ($p = 0,006$). В 3-й группе изменений динамики Етк не выявлено.

Соотношение скоростей Е / Атк в динамике у больных, получавших НТ, статистически достоверно увеличилось, при этом прирост составил в среднем 8,3 %. Так, в 1-й группе — с $0,71 \pm 0,06$ до $0,77 \pm 0,08$ ($p = 0,005$), во 2-й группе — с $0,73 \pm 0,06$ до $0,79 \pm 0,07$ ($p = 0,01$). В 3-й группе прирост был наименьшим и составил 3,7 % (с $0,79 \pm 0,1$ до $0,82 \pm 0,1$, при $p = 0,02$).

Таблица 3
Показатели диастолической функции ЛЖ и ПЖ у больных БА

Показатель	Подгруппа А	Подгруппа В	Контрольная
Емк (см/с)	$49,3 \pm 6,4^*$	$53,2 \pm 15,8$	$55 \pm 10,65$
Амк (см/с)	$72,7 \pm 14,5$	$72,3 \pm 13,7$	$68,5 \pm 11,3$
Е / Амк	$0,69 \pm 0,1^*$	$0,76 \pm 0,3$	$0,83 \pm 0,22$
DT (мс)	$230,0 \pm 31,9^*$	$225,3 \pm 37,2^*$	$203,5 \pm 37,5$
IVRT (мс)	$121,1 \pm 10,64^*$	$116,0 \pm 19,8$	$110,0 \pm 15,22$
Етк, см/с	$40,6 \pm 4,3$	$40,0 \pm 8,6$	$43,4 \pm 7,1$
Атк	$55,2 \pm 6,2^{**}$	$57,8 \pm 10,9^{**}$	$47,7 \pm 6,8$
Е / Атк	$0,73 \pm 0,1^{**}$	$0,70 \pm 0,14^{**}$	$0,9 \pm 0,18$
DT, мс	$216,7 \pm 24,1^{**}$	$214,3 \pm 38,8^*$	$191,0 \pm 23,3$

Примечание: * — достоверность $p < 0,05$, ** — достоверность $p < 0,005$.

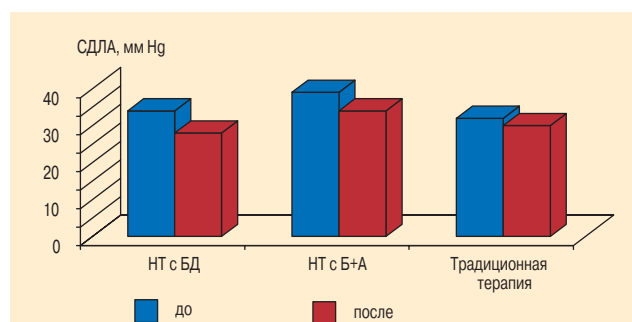


Рисунок. Динамика уровня систолического давления в ЛА у больных БА на фоне небета2-агонистной и традиционной терапии

Временной показатель DT уменьшился во всех группах изучаемых больных (табл. 4).

Таким образом, на фоне НТ бронхолитиками отмечалось улучшение как скоростных, так и временных параметров ЛЖ и ПЖ по сравнению с исходными значениями. На фоне традиционной бронхолитической терапии имела место лишь статистически недостоверная тенденция к положительной динамике показателей ДФ сердца.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о том, что у больных БА в пожилом и старческом возрасте имеются признаки ремоделирования как ПЖ, так и ЛЖ. У подавляющего большинства больных наблюдались гипертрофия ПЖ и ЛЖ, увеличение размеров ПЖ и его выходного тракта, расширение диаметра ЛА, повышение давления в ней. Выявленные изменения нарастают по мере тяжести заболевания и коррелируют с уровнем ЛГ, которая у большинства больных носит умеренный характер.

У всех наблюдаемых больных БА были выявлены признаки ДД ПЖ. Установлено снижение скорости раннего диастолического наполнения (Етк), отношения Е / А и удлинение времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ПЖ — Етк (DT).

Признаки ДД наблюдались как в случаях с повышенным, так и в случаях с нормальным СДЛА. Нарушение ДФ ПЖ объясняется выраженной гипертрофией и гипоксией миокарда, что делает его стенки менее растяжимыми в диастолу.

Анализ полученных результатов выявил также признаки нарушения ДФ ЛЖ. Отмечалось снижение показателей скорости раннего диастолического наполнения (Емк), отношения Е / А, удлинение времени замедления Емк (DT) и IVRT ЛЖ. Развитие ДД ЛЖ обусловлено вовлечением его миокарда в патологический процесс, сопутствующей кардиальной патологии, а также нарушением нормального движения МЖП, ее смещением в сторону ЛЖ вследствие формирования ХЛС и сдавлением ЛЖ расширенным ПЖ.

Выявленные у больных БА нарушения приводят к ремоделированию ПЖ и ЛЖ, что диктует необходимость адекватного лечения заболевания.

Небулайзерная бронхолитическая терапия сопровождалась улучшением параметров внутрисердечной гемодинамики. Существенно снижалось СДЛА, улучшались скоростные и временные показатели ПЖ и ЛЖ. В группе традиционной терапии отмечалась тенденция к положительной динамике временных показателей ДФ ПЖ, не носивших статистически достоверного характера. Наиболее оптимальной для лиц старшего возраста является комбинация фенотерола гидробромида и ипратропия бромида. Комбинация их в соотношении 1 : 2 также

Таблица 4
Динамика показателей диастолической функции ЛЖ на фоне небулайзерной и традиционной терапии

Показатель	Терапия	Исходно	После лечения
Емк (см/с)	1-я группа	47,8 ± 6,6	52,2 ± 7,0**
	2-я группа	50,4 ± 8,7	54,0 ± 9,3
	3-я группа	53,6 ± 2,06	49,1 ± 6,08
Амк (см/с)	1-я группа	75,5 ± 15,9	74,8 ± 11,8
	2-я группа	69,2 ± 16,5	73,1 ± 12,4
	3-я группа	70,3 ± 3,4	65,3 ± 2,5
Е / Амк	1-я группа	0,64 ± 0,09	0,7 ± 0,09*
	2-я группа	0,74 ± 0,14	0,74 ± 0,12
	3-я группа	0,76 ± 0,04	0,74 ± 0,07
DT (мс)	1-я группа	246,5 ± 24,6	231,8 ± 26,9*
	2-я группа	245,8 ± 30,3	218,8 ± 25,2
	3-я группа	281,6 ± 97,6	234,3 ± 43,2
IVRT (мс)	1-я группа	129,4 ± 18,1	118,9 ± 16,9**
	2-я группа	118,5 ± 11,3	110,7 ± 14,1**
	3-я группа	119,8 ± 8,5	113,8 ± 6,8
Етк (см/с)	1-я группа	39,8 ± 4,6	43,3 ± 4,7**
	2-я группа	40,1 ± 2,3	42,4 ± 2,5*
	3-я группа	40,5 ± 2,2	40,6 ± 1,6
Атк (см/с)	1-я группа	56,2 ± 8,0	56,5 ± 9,4
	2-я группа	55,4 ± 6,9	53,8 ± 7,7
	3-я группа	50,6 ± 6,2	50,5 ± 8,8
Е / Атк	1-я группа	0,71 ± 0,06	0,77 ± 0,08**
	2-я группа	0,73 ± 0,06	0,79 ± 0,07*
	3-я группа	0,79 ± 0,1	0,82 ± 0,1*
DT (мс)	1-я группа	223,1 ± 22,3	212,7 ± 23,1*
	2-я группа	224,5 ± 19,3	214,0 ± 21,3*
	3-я группа	234,3 ± 42,3	212,1 ± 41,2*

Примечание: * — достоверность $p < 0,05$, ** — достоверность $p < 0,005$.

обладает выраженным бронхолитическим действием, но эффективность ее по данным Д-ЭхоКГ несколько ниже.

Литература

1. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; 4: 6—22.
2. Дворецкий Л.И. Ведение пожилого больного ХОБЛ. М.: Литтерра; 2005. 10—14.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: Карманное руководство для практических врачей. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2006. 88—93.
4. Кокосов А.Н. Пневмология в пожилом и старческом возрасте. СПб.: МЕД МАСС МЕДИА; 2005. 286—293.
5. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов дыхания. М.: Изд-во "БИНOM"; 2005. 284—294.
6. Хархарова-Алиева К.М., Хархаров М.А., Масуев К.А., Ибрагимов М.И. Способ лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ смесью раствора фенотерола гидробромида и ипратропия бромида в комбинации 1 к 2 у больных пожилого и старческого возраста. В кн.: Проблемы пожилого пациента. Махачкала: ИПЦ ДГМА; 2005. 269—272.
7. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической функции левого желудочка. Сердеч. недостат. 2000; 1 (2): 66—70.

Поступила 10.10.06

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-053.9-085.234-07:616.132.2-092

Антибактериальная терапия у больных бронхиальной астмой с бессимптомной инфекцией *Mycoplasma Pneumoniae*

1 – Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ;

2 – Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, г. Москва

R.F.Khamitov, L.Yu.Palmova, V.G.Novozhenov

Antibacterial therapy in patients with bronchial asthma and latent *Mycoplasma pneumoniae* infection

Summary

Influence of *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) infection on asthma course and quality of life (QoL) of asthmatic patients was studied. Mp infection was diagnosed using specific immunoglobulins and PCR. The 6-week course of antibacterial therapy with azithromycin (Zitrolidum) was administered followed by analysis of clinical features and QoL. The latter was done using the AQLQ questionnaire with consideration of gender, asthma severity, contamination with and Mp eradication. Negative influence of Mp on clinical course of asthma and QoL was found. Therapy with Zitrolidum led to Mp eradication in 43 % of the cases, clinical improvement and increasing QoL in successfully treated patients. The results allow recommendation of azithromycin as a possible addition to the basic therapy of patients with severe asthma and laboratory signs of Mp infection.

Резюме

Изучалось влияние *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) — инфекции при бронхиальной астме (БА) на особенности течения заболевания и качество жизни (КЖ) пациентов. Исследование инфицированности Mp осуществлялось путем оценки уровня специфических иммуноглобулинов, а также определением ДНК возбудителя в полимеразной цепной реакции. Был проведен 6-недельный курс антибактериальной терапии азитромицином (Зитролид) с последующим анализом клинических данных и показателей КЖ по специальному (AQLQ) опроснику в зависимости от половых различий, степени тяжести болезни, инфицированности и эффективности эрадикации Mp. Установлено негативное влияние Mp на клинические проявления БА и КЖ пациентов. Применение Зитролида в 43 % случаев определяло эрадикацию Mp и взаимосвязанное клиническое улучшение течения БА, а также повышение показателей КЖ эффективно пролеченных лиц. Полученные данные позволяют рекомендовать антимикробные курсы азитромицином в качестве возможного дополнения к базисной противовоспалительной терапии у пациентов с БА при выявлении лабораторных признаков Mp-инфекции, особенно при тяжелом течении заболевания.

За последние 15 лет накоплено достаточно данных, свидетельствующих о возрастающем значении *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) при хронической обструктивной патологии легких [1, 2]. Подтверждается более частое присутствие Mp в респираторном тракте больных бронхиальной астмой (БА) по сравнению с контрольной группой и обсуждается ее участие в патогенезе данного заболевания [3–5]. Предполагается, что наличие Mp является одним из факторов, облегчающих появление изменений в местном респираторном иммунитете, структуре и функции дыхательных путей [6, 7]. Также имеются сообщения о позитивном влиянии на состояние больных проводимых им антибактериальных курсов, направленных на эрадикацию Mp [8, 9]. В случае адекватно проведенной эрадикации патогена у Mp-инфицированных лиц базисная противовоспалительная терапия, назначаемая при астме, также оказывается более успешной. Представленные факты обуславливают актуальность исследования возможного микоплазменного инфицирования больных БА и влияния антибактериальной терапии на клиническое течение БА.

Исходя из изложенного, была определена цель исследования: изучить влияние Mp-инфекции при БА на особенности течения заболевания и динамику качества жизни (КЖ) пациентов при антимикробной эрадикации патогена.

Материал и методы

Всего в исследовании [11] приняли участие 120 пациентов со стабильной БА различной степени тяжести (34 мужчины, 86 женщин, средний возраст $49,25 \pm 3,01$ лет).

Исследование инфицированности Mp у пациентов со стабильной астмой осуществлялось путем оценки уровня специфических IgA и IgG к Mp в сыворотке крови методом ELISA (SeroMP, Savyon Ltd, Израиль), а также IgM и IgG в непрямом ИФА ("Ниармедик", г. Москва). ДНК возбудителя определяли в полимеразной цепной реакции (ПЦР; GenePak™ DNA PCR test, "Биоком", г. Москва).

В качестве критериев инфицированности принимались диагностические титры IgA изолированно или совместно с диагностическими титрами IgG в

ELISA-тесте, специфические IgM в непрямом ИФА, а также ДНК микроорганизма в ПЦР.

КЖ пациентов оценивалось русскоязычной адаптированной версией специализированного опросника *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ; опросник качества жизни при астме) профессора *E. Juniper*.

Вентиляционная функция легких (ВФЛ) в процентах от должных величин (показатели петли "поток—объем") исследовалась на автоматизированном тахометрическом приборе АД-02 М (г. Казань) до и через 20 мин после ингаляции короткодействующего β_2 -адреномиметика.

Методом случайного выбора была сформирована группа в составе 56 человек с целью проведения 6-недельного антибактериального курса азитромицином (Зитролид®, ОАО "Отечественные лекарства").

Помимо этого, динамический биохимический контроль лечебного процесса осуществлялся на автоматическом анализаторе *Express 550* (*Cairon Diagnosticus*, США) по оптической плотности смеси.

Открытое рандомизированное исследование предполагало следующий дизайн: 5 визитов в течение 6 мес. Между первыми двумя визитами проводилась оценка соответствия критериям включения (10–14 дней испытательного периода). Промежуток до 4-го визита был лечебным (6 нед.), в течение которого оценивалась переносимость препарата, течение астмы и делались предварительные выводы. Через 4 мес. наблюдательного периода, на 5-м визите, подводились итоги. В 1-ю нед. лечения пациенты принимали Зитролид® по 500 мг в 1-й день и по 250 мг в сутки со 2-го по 5-й день, в последующие 5 нед. режим дозирования составлял 500 мг 2 раза в нед.

В каждый визит пациенты заполняли анкеты по оценке КЖ (AQLQ), проводились общеклинические и некоторые биохимические анализы крови, тесты ВФЛ до и после ингаляции бронхолитиков, а также забор крови на антитела к *Mr*; мокроты, мазка из зева, сыворотки и цельной крови для параллельной детекции ДНК микроорганизма в ПЦР.

Во время исследования разрешалась привычная для пациента противоастматическая терапия в полном объеме, соответственно тяжести астмы (GINA, 2002). Не допускалось применение иных антибактериальных препаратов.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ *Microsoft Excel 2002*.

Результаты и обсуждение

В соответствии с принятыми критериями инфицированности в исследуемой группе в категорию инфицированных *Mr* попали 28 % пациентов.

В инфицированной группе выявлялось статистически значимое преобладание пациентов мужского пола: 57 % против 22 % в серонегативной группе ($p < 0,05$).

Среди серопозитивных лиц достоверно чаще ($p < 0,001$) встречалась тяжелая персистирующая БА (71 % против 17 %), тогда как среди неинфицированных преобладали легкий (17 % против 0 %) и среднетяжелый (66 % против 29 %) варианты болезни ($p < 0,05$). При этом относительно различных этиологических форм БА не было обнаружено каких-либо приоритетов в зависимости от факта инфицированности.

До начала антибактериального лечения пациенты с латентным персистированием *Mr* достоверно чаще пользовались пероральными кортикостероидами (43 % против 11 %; $p < 0,05$), а неинфицированные — кромонами (22 % против 0 %; $p < 0,01$).

С данным обстоятельством, по всей видимости, также связано и преобладание в *Mr*-инфицированной группе пациентов со II группой инвалидности (71 % против 28 %; $p < 0,01$), а в контрольной — с III группой (17 % против 0 %; $p < 0,05$), что в целом отражает более тяжелое течение заболевания у серопозитивных лиц.

Курс эрадикации *Mr* азитромицином, охватывающий 6-недельный временной период, не сопровождался повышением активности печеночных ферментов. Практически ни один из анализируемых биохимических критериев также не выходил за пределы нормальных величин. На протяжении всего исследования не было ярко выраженных сдвигов в общеклинических анализах крови. Данные обстоятельства свидетельствуют о достаточной безопасности длительного приема Зитролида® по указанной выше схеме.

КЖ по специальному опроснику AQLQ достоверно улучшалось независимо от факта инфицированности. Так, к моменту завершения антибактериальной терапии у пациентов с *Mr*-инфицированием тенденции к повышению КЖ были зафиксированы в 4 шкалах, в двух из них различия не достигали уровня достоверности. Тем не менее в домене "общее КЖ", являющемся по своей сути сводным показателем, эти изменения суммировались, обозначив в итоге значимые достоверные положительные сдвиги (рис. 1), не только после окончания лечения (через 6 нед.), но и в конце исследования (через 6 мес.).

Следует отметить, что темп прироста КЖ для *Mr*-инфицированных субъектов был значительно слабее, а тенденции в изменении КЖ отличались малой динамикой и растянутостью во времени. Данный факт может быть объяснен рядом причин: во-первых, превалированием среди лиц с микоплазменным инфицированием пациентов с тяжелой персистирующей БА, во-вторых, большей частотой "долечивной" гормональной зависимости ($p < 0,05$) и, наконец, собственно сопутствующим инфицированием *Mr*. Кроме того, КЖ неэффективно пролеченных лиц оказало непосредственное влияние на итоговые показатели КЖ инфицированных пациентов.

В ходе проведенной у данной группы пациентов 6-недельной антибактериальной терапии Зитролидом® за серологические критерии эффективности лечения принималось снижение титров IgA при

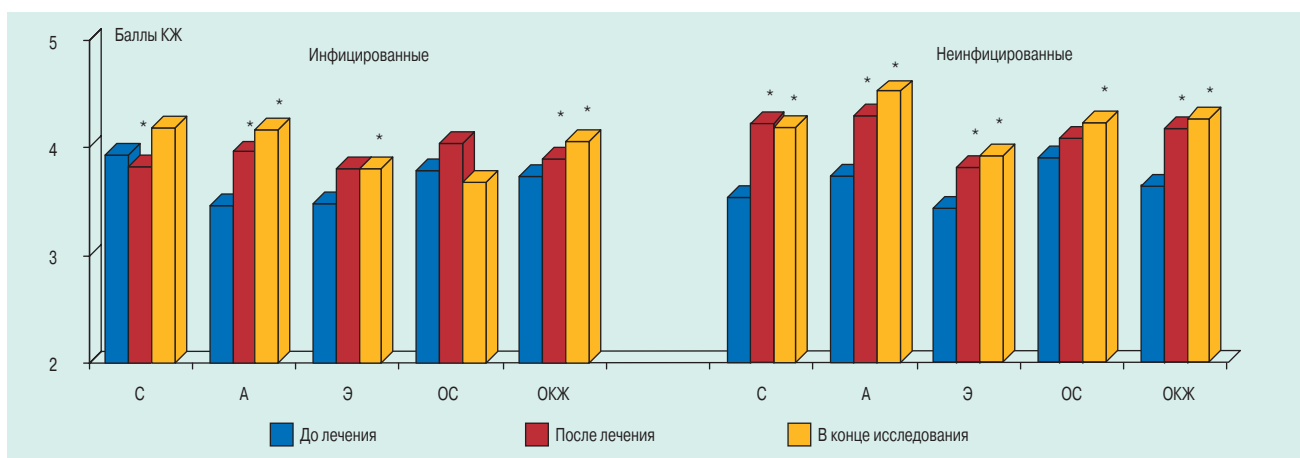


Рис. 1. Динамика КЖ при лечении азитромицином в зависимости от инфицированности *Мр*

* — различие достоверно в сравнении с долечевым периодом. Здесь и далее домены АQLQ: С — симптомы, А — ограничение активности, ЭС — эмоциональная сфера, ОС — слияние окружающей среды, ОКЖ — общее качество жизни.

отсутствию нарастания титров IgG одновременно с отрицательными результатами ПЦР.

В случае отсутствия динамики или повышения титра IgG параллельно с сохранением IgA в диагностических титрах к концу лечебного периода и до конца исследования, а также в случае обнаружения ДНК возбудителя к этому периоду лечение признавалось неэффективным.

В настоящем исследовании уровень успешной бактериальной эрадикации *Мр* составил 43 % от общего числа инфицированных пациентов.

Необходимо подчеркнуть, что исходные значения КЖ в долечевом периоде были достоверно ниже у респондентов, чье лечение в конце исследования было расценено как неэффективное ($p < 0,001$). К моменту завершения антибактериального курса было выявлено абсолютное преимущество показателей КЖ адекватно пролеченных лиц над таковыми в группе с неполным эрадикационным эффектом (рис. 2).

На протяжении 6-месячного наблюдения количественные параметры ВФЛ оставались на приемлемом уровне и не отличались заметными колебаниями. Таким образом, у большинства пациентов удавалось

поддерживать состояние ремиссии, достигнутое к началу исследования. Полученные результаты позволяют констатировать, что степень улучшения отдельных показателей КЖ значительно превосходит степень прироста исследованных параметров ВФЛ.

Вместе с тем, следует отметить, что превалирование уровня КЖ у эффективно пролеченных пациентов дополнялось более высокими значениями вентиляционных показателей в данной подгруппе. Это может свидетельствовать о различных нарушениях бронхиальной проходимости в ответ на воздействие *Мр*, что согласуется с литературными данными [11]. Не случайно, что улучшение вентиляционных показателей отмечалось лишь у эффективно пролеченных лиц с полным эрадикационным эффектом (рис. 3).

Анализ дневников, являющихся неотъемлемой частью самоконтроля пациентов с БА, также выявил более выраженные клинические симптомы заболевания у *Мр*-инфицированных лиц. Так, до начала эрадикационной терапии среднесуточное количество приступов экспираторной одышки достоверно преобладало в инфицированной группе ($3,34 \pm 0,20$ приступа в инфицированной группе и $1,97 \pm 0,10$

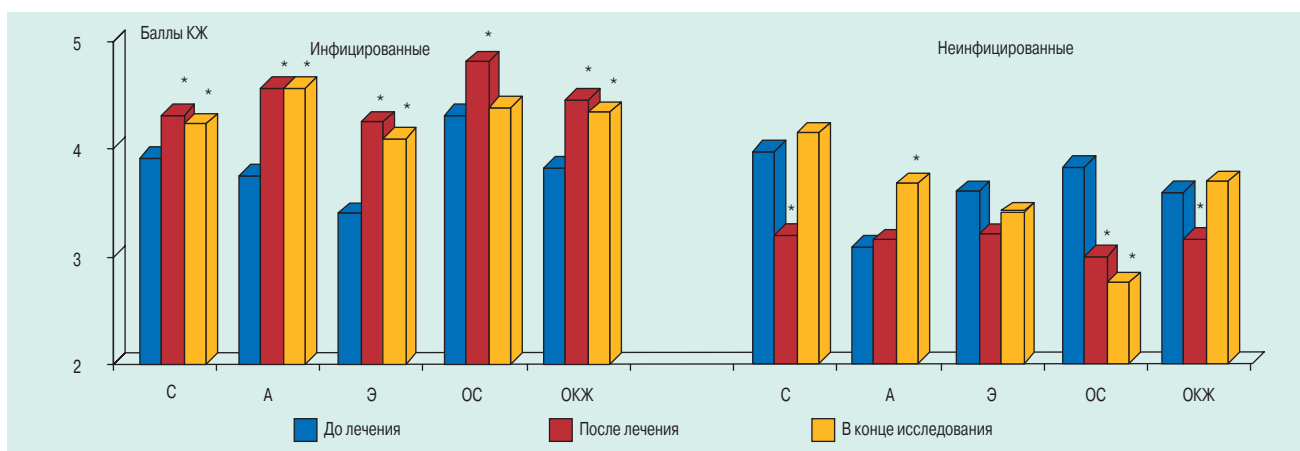


Рис. 2. Динамика КЖ в зависимости от эффективности лечения азитромицином — различие достоверно в сравнении с долечевым периодом.

Зитролид® форте

азитромицин 500 мг

От удобства приема
к эффективному лечению!

1 капсула на прием

1 раз в сутки

Короткий курс 3–6 дней

Хорошая переносимость



ОАО «Отечественные лекарства»
Произведено ОАО «Щелковский витаминный завод»
141100, Московская область, Щелково-1, ул. Фабричная, 2.
Тел. (495) 933 6080, факс (495) 933 6081
Произведено в сотрудничестве с компанией «Chemo Iberica S.A.» Испания
РН 00395501

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Таблица

Частота использования средств базисной терапии до и после лечения азитромицином (в %)

Группы больных	Средства базисной противовоспалительной терапии до лечения			Средства базисной противовоспалительной терапии после лечения		
	иГКС	сГКС	Кромоны	иГКС	сГКС	Кромоны
Инфицированные	100	43*	0	100	29	0
Неинфицированные	78	11	22**	72	11	11*

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; сГКС — системные глюкокортикостероиды; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверность различий между группами.

приступа в неинфицированной группе; $p < 0,01$). В ходе антибактериального лечения удалось добиться отчетливого снижения частоты данного показателя до $2,31 \pm 0,12$ приступов у инфицированных (на 31%; $p < 0,001$) и до $1,71 \pm 0,08$ приступов у неинфицированных лиц (на 15 %; $p < 0,05$).

К концу антибактериальной терапии оценка клинической эффективности Зитролида® показала достоверное снижение (на 25 %) ночных приступов одышки у инфицированных больных (с $1,06 \pm 0,08$ до $0,80 \pm 0,08$; $p < 0,05$). Напротив, динамика в контрольной группе не характеризовалась достоверными различиями.

Также необходимо отметить, что на фоне антибактериального лечения отмечалось уменьшение доли инфицированных лиц, нуждающихся в постоянном приеме таблетированных системных глюкокортикостероидов — с 43 до 29 %, среди неинфицированных этот показатель (11 %) остался неизменным (таблица). Начальное межгрупповое различие к концу антимикробной терапии потеряло статистически значимый характер, указывая на сближение групп по этому критерию.

Выводы

1. *Mp* — возбудитель, оказывающий негативное влияние на клинические проявления БА (ежедневные симптомы, частоту стероидозависимого течения болезни) и ухудшающий КЖ пациентов.
2. Применение Зитролида® (азитромицина) в использованном режиме дозирования обуславливает эрадикацию *Mp* в 43 % случаев и определяет клиническое улучшение течения БА (урежение

среднесуточного количества приступов одышки на 31 %, выраженности ночных проявлений астмы на 25 % и уменьшение доли лиц со стероидной зависимостью с 43 до 29 %), а также достоверное повышение КЖ пациентов по опроснику AQLQ.

3. При выявлении лабораторных признаков *Mp*-инфекции у пациентов с клинически стабильной БА, особенно при тяжелом ее течении, клинически обосновано дополнение базисной противовоспалительной терапии азитромицином.

Литература

1. Blasi F., Cosentini R., Tarsia P., Allegra L. Potential role of antibiotics in the treatment of asthma. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*; 2004; 3 (3). 237–242.
2. Chu H.W., Kraft M., Rex M.D., Martin R.J. Evaluation of blood vessels and edema in the airways of asthma patients: regulation with clarithromycin treatment. *Chest* 2001; 120 (2): 416–422.
3. Friedek D., Ekiel A., Szulakowski P., Romanik M. Antibodies seroprevalence for mycoplasma pneumoniae antigens in patients with bronchial asthma. *Wiad. Lek.* 2002; 55 (3–4): 158–163.
4. Johnston S.L., Blasi F., Black P.N. et al. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (15): 1589–1600.
5. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin. Chest Med.* 2000; 21 (2): 301–313.
6. Kraft M., Cassell G.H., Pak J., Martin R.J. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121 (6): 1782–1788.
7. Lieberman D., Lieberman D., Printz S. et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (3): 406–410.
8. Martin R.J., Kraft M., Chu H.W. et al. A link between chronic asthma and chronic infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (4): 595–601.
9. Park S.J., Lee Y.C., Rhee Y.K., Lee H.B. Seroprevalence of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in stable asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Korean Med. Sci.* 2005; 20 (2): 225–228.
10. Sutherland E.R., Brandorff J.M., Martin R.J. Atypical bacterial pneumonia and asthma risk. *J. Asthma* 2004; 41 (8): 863–868.
11. Хамитов Р.Ф. Влияние латентной Chlamydia pneumoniae и Mycoplasma pneumoniae-инфекций и их эрадикации на особенности течения бронхиальной астмы и качество жизни пациентов: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2002.

Поступила 12.12.06

© Коллектив авторов, 2007

УДК [616.248-06:616.24-002:579.887.111]-085.281

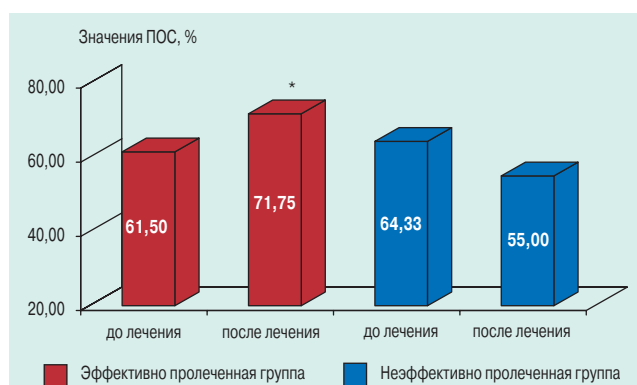


Рис. 3. Динамика пиковой объемной скорости выдоха (ПОС) в зависимости от эффективности лечения — различие достоверно в сравнении с долечевым периодом

О.А.Полевая¹, А.А.Карабиненко¹, Н.П.Княжеская²

Влияние соблюдения базисной терапии на частоту госпитализаций у больных бронхиальной астмой

1 – кафедра госпитальной терапии № 2 РГМУ

2 – кафедра пульмонологии ФУВ ГОУ ВПО МЗ и СР РФ

O.A.Polevaya, A.A.Karabinenko, N.P.Knyazheskaya

Effect of compliance to basic therapy on rate of exacerbations in patients with bronchial asthma

Summary

The aim of the study was to investigate the influence of compliance to basic therapy for asthma on rate of exacerbations. The asthma patients were interviewed with a specialized questionnaire before and after their studying at asthma-school. The authors revealed that only 12.7 % of the patients were fully compliant with a physician's recommendations on basic therapy and 23.1 % were not before studying; after that the proportion was 69.6 % and 0.7 %, respectively. Before attending the asthma-school, 61.8 % of the patients had 2 or more admissions to a hospital for a year, this number reduced to 4.4 % after school. Therefore, the results highlight a direct relationship between compliance to the basic therapy for asthma and the rate of hospitalizations. This allows significant reduction in hospital admission due to thorough keeping to the physician's recommendations on basic therapy for asthma.

Резюме

Цель исследования — оценить, как соблюдение базисной терапии влияет на частоту госпитализаций. Проводилось анкетирование больных бронхиальной астмой с помощью специализированной анкеты-вопросника до и после обучения в астма-школе. Выявлено, что до обучения в астма-школе полностью выполняли рекомендации врача по базисной терапии всего 12,7 % пациентов, не выполняли 23,1 %, после обучения — 69,6 и 0,7 % соответственно. До обучения 61,8 % больных госпитализировались 2 и более раз в течение календарного года, после обучения — 4,4 %. Таким образом, показана прямая зависимость между соблюдением базисной терапии и частотой госпитализаций и возможность значительного ее снижения в случае выполнения пациентами рекомендаций врача относительно базисной терапии.

На современном этапе медицинской науки бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой. Число больных по всему миру оценивается в 300 млн человек, что эквивалентно населению США [1]. Наряду с повсеместным ростом числа больных, страдающих этим заболеванием, отмечается устойчивая тенденция к увеличению количества пациентов, нуждающихся в оказании неотложной помощи и частых госпитализациях. Тяжелые обострения БА часто угрожают жизни больного человека. Ежегодно БА во всем мире уносит примерно 180 тыс. жизней, многие из которых могли бы быть спасены при адекватном лечении и образовании пациентов [2, 3].

Эффективность лечения напрямую зависит от соблюдения пациентом всех врачебных рекомендаций [4–9]. В зарубежной литературе существуют два понятия: комплаентность (*compliance*), которая характеризует степень готовности пациента следовать врачебным рекомендациям, и приверженность (*adherence*) — приверженность тем или иным лекарственным средствам и методикам [10–14].

По данным различных авторов [15–18], пациенты выполняют врачебные рекомендации в отношении базисной терапии БА лишь на 50 %. Доступность медицинской помощи является одним из основных условий эффективного сотрудничества врача и пациента.

Ни одно лечение не окажет должного результата, если пациент не будет следовать врачебным рекомендациям в полном объеме или само лечение не будет для него доступным [19, 20].

В НИИ Пульмонологии МЗ РФ введено понятие кооперативности больного (КП) — показатель, характеризующий желание и возможность пациента следовать врачебным рекомендациям в полном объеме. Проводимые исследования в НИИ Пульмонологии МЗ РФ показали, что общая КП больных БА составляет в среднем 67 % [21].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *Excel* и *Statistica 6.0*. Для нормально распределенных признаков вычислялись средние значения и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия). Достоверность различий частот встречаемости отдельных градаций признаков в сравниваемых группах определялась с помощью точного критерия Фишера. Использовались следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

В исследовании участвовали 165 пациентов с персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст



Рис. 1. Ответы пациентов с БА на вопрос: "Соответствуют ли лекарства и схема их применения рекомендациям врача?" при первичном анкетировании

54,01 ± 1,03 года). Анализ анкетирования показал, что ответы на вопрос "Соответствуют ли лекарства и схема их приема рекомендациям врача" распределились следующим образом (рис. 1): полностью соответствуют — 12,7 % пациентов; соответствуют в большей степени — 33,9 % пациентов; соответствуют в меньшей степени — 30,3 % пациентов; не соответствуют рекомендациям врача — 23,1 % пациентов.

Результаты анкетирования показывают, что только 12,7 % пациентов полностью соблюдают прием базисной терапии, рекомендованной врачом. Соответственно, 87,3 % пациентов в той или иной степени нарушают схему базисной терапии, рекомендованную врачом, в том числе у 23,1 % пациентов базисная терапия полностью не соответствует рекомендациям врача. Таким образом, количество пациентов, полностью не выполняющих рекомендации врача по приему базисной терапии, в 2 раза превышает количество пациентов, которые полностью соблюдают прием базисной терапии.

Причины, по которым пациенты нарушают прием рекомендованной врачом базисной терапии, распределились следующим образом: вследствие высокой стоимости препаратов — 15 %; вследствие отсутствия видимого эффекта от приема лекарств — 20 %; опасаются осложнений — 30 %; сложно пользоваться ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) — 22 %; затрудняются с ответом — 10 %.

Наиболее частой причиной (30 %) нарушения приема базисной терапии является опасение пациентов возможности возникновения осложнений при приеме иГКС, что свидетельствует о недостаточных знаниях пациентов о воздействии иГКС на организм человека.

22 % пациентов отмечают сложности в технике использования ингаляторов для приема лекарственных препаратов.

20 % пациентов нарушают рекомендации врача вследствие отсутствия эффекта от приема лекарственных препаратов. Это может косвенно свиде-

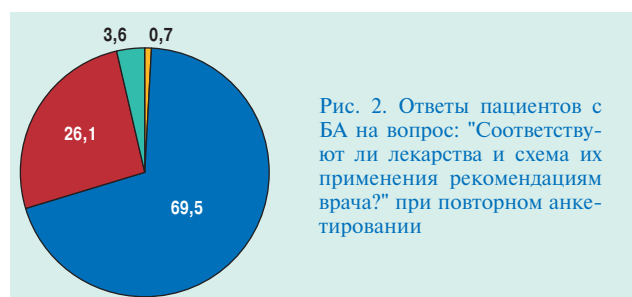


Рис. 2. Ответы пациентов с БА на вопрос: "Соответствуют ли лекарства и схема их применения рекомендациям врача?" при повторном анкетировании

тельствовать о неэффективности подобранной терапии для конкретного больного.

Представленные выше данные показывают, что более чем у половины (52 %) пациентов основная причина нарушения базисной терапии связана с недостаточными знаниями относительно своего заболевания и способов приема лекарств. 20 % пациентам, которые нарушали прием лекарственной терапии вследствие ее неэффективности, было необходимо провести коррекцию базисной терапии, что позволило бы уменьшить симптомы обострения БА, а это в свою очередь может стать для больного стимулом для более точного соблюдения рекомендаций врача. Таким образом, более чем у 70 % больных БА возможно повысить эффективность лечения заболевания в рамках различных обучающих программ, таких как астма-школа, астма-день, телефоны помощи больным, самостоятельное обучение с использованием различной научно-популярной литературы, видеофильмов, интернет-сайтов.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, посещали занятия в астма-школе. Каждому пациенту была индивидуально подобрана базисная терапия с учетом дозы и кратности приема иГКС. Пациенты находились под динамическим контролем и наблюдением.

Через 6 мес. у исследуемых больных проводилось повторное анкетирование, на которое явились 138 пациентов из 165. Анкетирование выявило следующие результаты относительно приема рекомендованной базисной терапии (рис. 2): полностью соответствуют — 69,6 % пациентов; соответствуют в большей степени — 26,1 % пациентов; соответствуют в меньшей степени — 3,6 % пациентов; не соответствуют рекомендациям врача — 0,7 % пациентов.

Результаты проведенного через 6 мес. повторного анкетирования показали значительное повышение уровня знаний пациентов, соблюдение рекомендаций по базисной терапии.

Таблица
Частота госпитализаций пациентов в стационар по поводу БА при первичном и повторном анкетировании

Анкетирование	Кол-во пациентов	Реже 1 раза в год	1 раз в год	2 раза в год	3 раза в год	4 раза в год и более
Первичное	<i>n</i>	2	61	88	9	5
	%	1,2	37,0	53,3	5,5	3,0
Повторное	<i>n</i>	119	34	7	0	0
	%	74,4	21,2	4,4	0	0
Достоверность различий <i>p</i>	—	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05

Причины, по которым больные нарушали прием базисной терапии, распределились следующим образом: вследствие высокой стоимости препаратов — 21 %; вследствие отсутствия видимого эффекта от приема лекарств — 1 %; опасаются осложнений — 13 %; сложно пользоваться ИГКС — 4 %; затрудняются с ответом — 61 %.

Представленные данные показывают значительное снижение количества пациентов, отказывающихся от приема лекарств вследствие их неэффективности (с 20 % до 1 %). С другой стороны, с 15 до 21 % повысилось количество больных, нарушающих прием препаратов из-за их высокой стоимости. Следовательно, при назначении более эффективных современных препаратов в базисной терапии происходит увеличение количества пациентов, соблюдающих рекомендации врача. В то же время значительная часть пациентов испытывает затруднение в приобретении эффективных, но дорогостоящих препаратов.

Снижение количества пациентов, нарушающих базисную терапию по причинам опасения осложнений и трудностей приема ИГКС, показывает возросший уровень образованности больных относительно своего заболевания.

При первичном и повторном анкетировании частота госпитализаций в стационар распределилась следующим образом (см. таблицу).

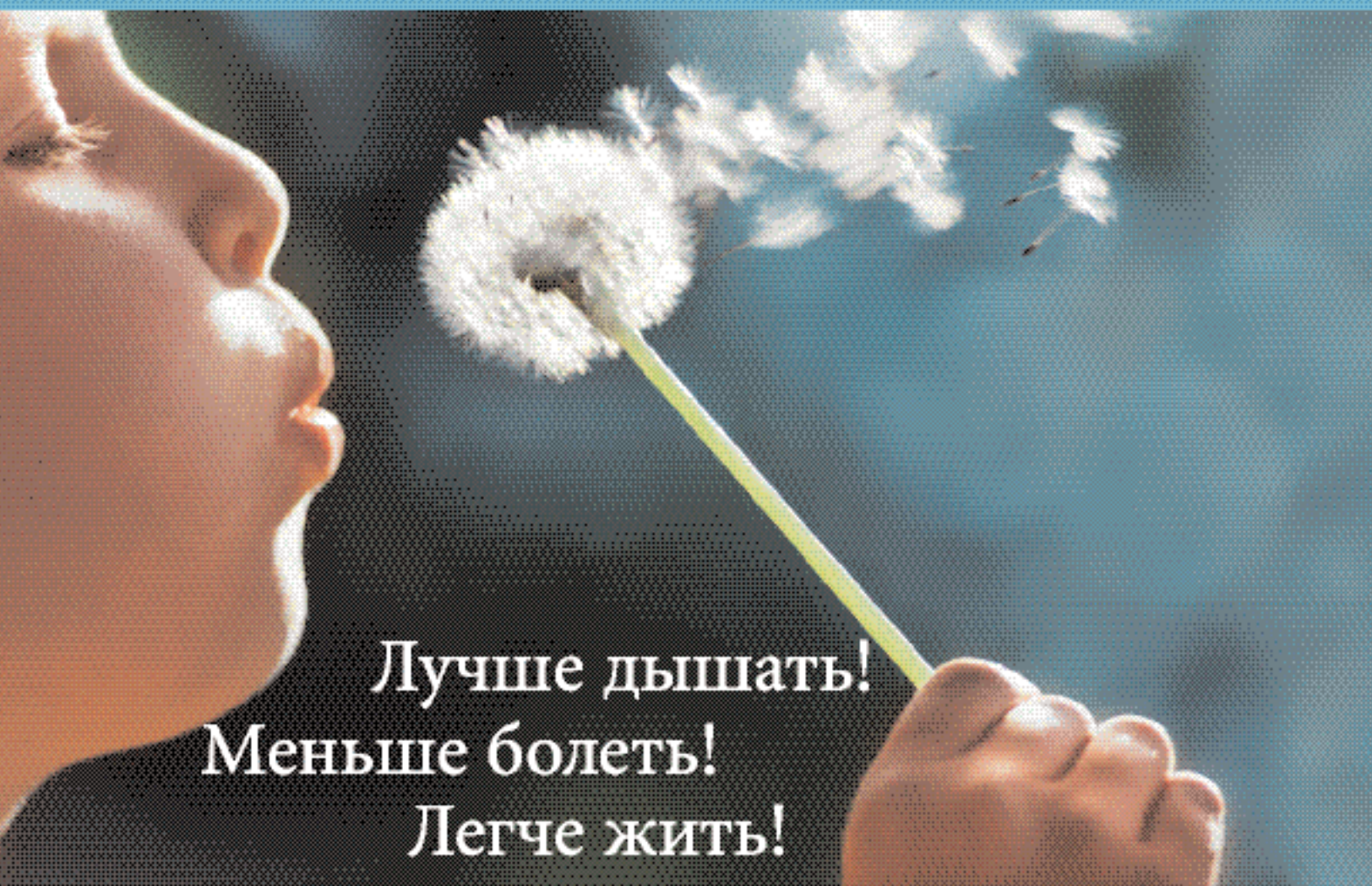
Результаты первичного анкетирования показали, что наибольшее количество больных госпитализировалось 2 раза в год. При повторном анкетировании выявлено, что 74,4 % пациентов стали госпитализироваться реже 1 раза в год. Ни один пациент не был госпитализирован более 2 раз за календарный год.

Выше было показано, что в результате занятий в астма-школе у пациентов повысилась степень соблюдения базисной терапии.

Таким образом, выявлена прямая зависимость между соблюдением пациентами рекомендаций врача по приему базисной терапии и частотой госпитализаций. Строгое соблюдение предписаний врача по поводу приема базисной терапии способствует снижению частоты обострений и, следовательно, госпитализаций в стационар.

Литература

1. Global initiative for asthma, 2003. The global burden of asthma: A summary// GINA// http://207.159.65.33/wadsetup/materials_03/sum.doc.
2. World Health Organization, 2000. WHO fact sheet no 206: Bronchial asthma. WHO// <http://www.who.int/inf-fs/en/fact206.html>.
3. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 2000, 8 (12): 482–486.
4. Mahajan P., Okamoto L.J., Schaberg A. Impact of fluticasone propionate powder health — related quality of life in palated quality of life in patients with moderate asthma. J. Asthma 1997; 34: 227–234.
5. Maslow A.H. Motivation and personality. New York, Harper & Brothers; 1954. 241–246.
6. Kleiger J.H., Dirks J.F. Medication compliance in chronic asthma patients. J. Asthma Res. 1979; 16: 93–196.
7. Klinzman R.A., Dricks J.F. Noncompliance to prescribedas-needed (PRN) medication use in asthma: useage patterns and patient characteristics// J. Psychosom Res. 1980; 24: 97–107.
8. Burchenal J.H. The clinical evalution of chemotherapeutic agent in Cancer. In: Maclead C.M., ed. Evaluation of chemotherapeutic agents. Columbia: Columbia University Press; 1947. 67–82.
9. Stewart A.L., Hays R., Ware J.E. The MOS shor-form general health supvey. Reliability and validity in a patient population. Med. Care 1988; 26: 724–732.
10. Clark N.M., Gotsch A., Rosenstock I.R. Patient, professional and public education on behavioral aspects of Asthma: a review of strategies for change and needed research. J. Asthma 1993; 30 (4): 241–255.
11. Cochrane G.M. Compliance and outcomes in patients with asthma. Drugs 1996; 52 (suppl. 6): 12–19.
12. Cochrane G.M., Bala M.V., Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patients compliance, devices and inhalation technique. Chest 2000; 117 (2): 542–550.
13. Glanz K., Fiel S.B., Swartz M.A., Francis M.E. Compliance with an experimental drug regimen for treatment of asthma: its magnitude, importance and correlates. J. Chron. Dis. 1984; 37: 815–824.
14. Horn C.R., Cochrane G.M. Management of asthma in general in practice. Respir Med. 1989; 83: 67–70.
15. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Пути повышения кооперативности больных бронхиальной астмой. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2001; 0, с. 25–28.
16. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. "Global asthma control": возможно ли достижение целей терапии? (Результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). Аллергология 2001; 1: 12–18.
17. Чучалин А.Г. (ред.) Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы. М.; 2005.
18. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В. и др. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования. Пульмонология 2003; 13 (5): 88–96.
19. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности. М.; 1976.
20. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Пути повышения кооперативности больных бронхиальной астмой. Астма.ру. Аллерг. и респир. заболевания 2001; 0: 171–191.
21. Сенкевич Н.Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000. 171–191.



Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!

Улучшает функцию легких
при муковисцидозе
Уменьшает частоту инфекций

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%²
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*¹
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%¹
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ₁ на 6%)¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов^{1,3}
- Повышает качество жизни¹

¹ Капризов Н.И., Шабалова Л.А., Каптерская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

² Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alpha in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 2001; 139: 813-820

³ Paul K., Rietchel E., Baillmann M. et al. Effect of treatment with Dornase Alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004; Vol. 169, p.719-725



Пульмозим
дорназа альфа



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Представительство в России
Россия, 125455, Москва,
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Пульмозим (дорназа альфа):

Международное непатентованное название: Дорназа альфа (*Dornase alfa*).

Торговое название препарата: Пульмозим (*Pulmozyme*).

Фармакотерапевтическая группа: Муколитическое средство.

Состав и форма выпуска: Раствор для ингаляций в пластиковых ампулах 2,5 мг / 2,5 мл. В упаковке — 6 ампул. Ампула 2,5 мл с раствором для ингаляций содержит: Дорназы альфа — 2,5 мг (2 500 ЕД). Ампулы Пульмозима предназначены только для разового введения.

Фармакологическое действие: Пульмозим представляет собой фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу (дорназу альфа), идентичную ДНКазе человека. Дорназа альфа — генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК.

Фармакокинетика: Системное всасывание дорназы альфа после ингаляции аэрозоля у человека невысоко.

Показания: Для улучшения функции дыхания у больных муковисцидозом в возрасте старше 5 лет, с показателем ФЖЕЛ не менее 40 % от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, врожденные пороки развития легких у детей, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов.

Способ применения: Ингаляционно, с помощью компрессорного ингалятора. Рекомендованная доза — 2 500 ЕД (2,5 мг) дорназы альфа 1 раз в сут., что соответствует ингаляции содержимого 1 ампулы. У некоторых больных старше 21 года лучшего эффекта лечения можно добиться при применении препарата 2 раза в сут. У большинства больных оптимального эффекта удастся достичь при постоянном ежедневном применении Пульмозима. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения Пульмозимом его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

Побочное действие: К часто наблюдавшимся нежелательным явлениям можно отнести фарингит и изменение голоса. Иногда отмечались ларингит и кожная сыпь, с зудом или без. После начала лечения Пульмозимом, как и любым аэрозолем, функция легких может несколько снизиться, а отхождение мокроты возрасти.

Меры предосторожности: На фоне лечения Пульмозимом необходимо продолжать регулярное медицинское наблюдение больных.

Беременность и лактация: Безопасность Пульмозима для беременных не установлена. Пульмозим следует назначать при беременности только по абсолютным показаниям. Назначать Пульмозим кормящим матерям не рекомендуется.

Фармацевтическая несовместимость: Пульмозим представляет собой водный раствор, который не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и / или функциональным изменениям Пульмозима.

Передозировка: Случаев передозировки Пульмозима не было.

Срок годности: 2 года.

Условия хранения: Хранить в холодильнике при температуре 2—8 °С в защищенном от яркого света и недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: По рецепту врача.

Производитель: "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Базель, Швейцария), Произведено "Дженентек Инк.", США.

Представительство в России: 125445, Смольная ул. д. 24Д. Тел. (495) 258-2777, факс: (495) 258-2771.

Пульмозим включен в "Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи".

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №665 от 18.09.2006 г.

Оценка клинической эквивалентности Беклазона Эко Легкое Дыхание и ДАИ флутиказона пропионата у больных бронхиальной астмой

Казанский государственный медицинский университет

A.A.Visel, V.N.Seliverstov, I.Yu.Visel, V.A.Sergeev, N.M.Rakhmatullina

Clinical equivalency of Beclasonе Eco Easi Breathe and Flixotide via MDI in asthma patients

Summary

It is well known that efficacy of asthma treatment depends on a choice of a basic medication as well as on a delivery system. The aim of this study was a comparison of clinical efficacy of equal doses of beclomethasone dipropionate (Beclasonе Eco Easi Breathe) and fluticasone propionate (Flixotide) via MDI. The study was designed as a randomized open prospective comparative trial. Findings of 26 patients with moderate and severe asthma of > 18 yrs old were analyzed, such as medical history, physical findings, spirometric and bronchodilating test results, heart beat rate and blood pressure, quality of life (QoL) using Russian version of AQLQ questionnaire. After the run-in period the patients randomly received Beclasonе Eco Easi Breathe 500 to 1000 μ g daily or Flixotide at the same doses for 4 weeks followed the cross-over change of the drugs for the next 4 weeks. After 1 month of the treatment, significant improvements in airflow parameters, need in short-acting β_2 -agonists and QoL have been reported. After changing the drugs these effects have been maintained with no further reliable improvement. Thus, the study demonstrated similar efficacy and safety of these inhaled steroids that could be considered as being clinically equal in treatment of moderate and severe asthma.

Резюме

Известно, что эффективность лечения бронхиальной астмы (БА) зависит не только от выбора базисной терапии, но и от способа доставки лекарственного средства. Целью данного исследования было сравнение клинической эффективности равных доз беклометазона дипропионата (Беклазона Эко в системе доставки Легкое Дыхание) и флутиказона пропионата в виде ДАИ (Фликсотид). Исследование было рандомизированным, перекрестным, открытым, проспективным, сравнительным. Анализировали данные 26 больных со среднетяжелой и тяжелой БА в возрасте >18 лет: данные анамнеза и врачебного осмотра, спирометрии с бронходилатационным тестом, пульса и АД, качества жизни (КЖ), которое оценивали с помощью русской версии опросника AQLQ. После вводного периода больные рандомизированно получали в течение 4 нед. либо Беклазон Эко Легкое Дыхание 500-1000 мкг/сут., либо Фликсотид в тех же дозах с последующей сменой препаратов еще на 4 нед. Через 1 мес. лечения в обеих группах произошло достоверное улучшение показателей бронхиальной проходимости, снижение потребности в бронхолитиках короткого действия и улучшение КЖ. После смены препаратов этот эффект был сохранен без дальнейшего существенного прироста. Таким образом, исследование показало равную клиническую эффективность и безопасность этих двух форм ингаляционных глюкокортикостероидов, что позволяет считать их клинически эквивалентными при среднетяжелой и тяжелой БА.

Наиболее важным в терапии больных бронхиальной астмой (БА) является достижение контроля над заболеванием при минимальных побочных эффектах лечения или отсутствии таковых. Ключевыми препаратами базисной терапии в настоящее время являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС).

Совершенствование лечения с помощью иГКС развивается двумя путями: посредством разработки новых высокоаффинных молекул (таких, как флутиказона пропионат, мометазона фураат) либо посредством совершенствования доставки аэрозоля. В связи с этим в последние годы происходит пересмотр эквивалентных доз иГКС. Это отчетливо отражено в международном руководстве по БА GINA. В изданиях 1995 г., 2002 г., 2004 г., 2005 г. и 2006 г. оценка доз и понятие эквивалентности претерпевали изменения.

Одним из средств совершенствования доставки (создание более мелких частиц и улучшение координации вдоха) явился дозированный аэрозольный

ингалятор, активируемый вдохом пациента, — Легкое Дыхание. При g-сцинтиграфии, проведенной у здоровых добровольцев, установлено, что при его использовании 56 % беклометазона (БДП) за счет уменьшения размера частиц (респираторная фракция) поступает в бронхи и легкие, и только сравнительно небольшое его количество оседает в ротоглотке (28 %) [1]. Применение обычного ДАИ обеспечивает легочную депозицию БДП не более 10 %. Ультрамелкодисперсная фракция беклометазона в форме доставки Легкое Дыхание позволила использовать беклометазона дипропионат в той же дозе, что и флутиказона пропионат [2].

Целью исследования было сравнение клинической эффективности беклометазона дипропионата (Беклазон Эко в системе доставки Легкое Дыхание) с флутиказона пропионатом (ДАИ Фликсотид) при использовании равных доз. Оба ингалятора не содержали фреона.

Дизайн исследования

В исследовании применялись разрешенные в России препараты, рекомендованные к использованию национальными рекомендациями, Российской формулярной системой, глобальной инициативой GINA, входящие в списки дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО). Выбранная дозировка строго соответствовала вышеуказанным документам. Исследование было открытым, проспективным, сравнительным. Мы не задействовали плацебо, поскольку больные имели БА среднетяжелого течения, что исключало отказ от базисной терапии по медицинским и этическим соображениям. Все пациенты, включенные в исследование, прошли собеседование и подписали лист информированного согласия. Все женщины детородного возраста были опрошены на предмет возможной беременности и предупреждены о необходимости предохраняться в период проведения исследования.

Каждый пациент участвовал в исследовании в течение 9 нед. (табл. 1). Во вводном периоде *run in* (1-я нед.) его наблюдали и обучали правильному применению лекарств, развивали партнерские отношения, чтобы впоследствии фактор повышения комплаентности не повлиял на результаты. На 8-й день проводили рандомизацию и определяли, какой из двух иГКС ингалировать в течение последующих 4 нед. Спустя 4 нед. проводили "перекрест" — меняли один иГКС на другой.

Критерии включения:

1. БА подтверждена данными анамнеза, клинической картины и функциональными методами обследования.
2. БА средней тяжести и тяжелая, не полностью контролируемая.
3. Возраст 18 лет и старше.
4. Длительность заболевания более 3 лет.
5. Ежедневные симптомы.
6. Обострения могут нарушать физическую активность и сон.
7. Ночные симптомы, по меньшей мере, 1 раз в неделю.

Критерии исключения:

1. Прием системных ГКС в последние 3 мес.
2. Непереносимость компонентов препаратов.
3. Острые респираторные заболевания за 3 мес. до включения в исследование.
4. Обострение БА, требующее госпитализации, за 1 мес. до включения в исследование.
5. Пациенты с сопутствующими ХОБЛ, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии, хронической почечной недостаточностью.
6. Неспособность следовать врачебным рекомендациям.
7. Пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).
8. Беременность и лактация.
9. Одновременное участие в другом исследовании.

Разрешенные сопутствующие препараты в период обследования:

1. β_2 -агонисты короткого действия по требованию.
2. Антигистаминные препараты.
3. Препараты, необходимые (по мнению врача) для лечения сопутствующих заболеваний (за исключением неразрешенных).

Препараты, не разрешенные к применению в период исследования:

1. Назальные топические стероиды.
2. Пролонгированные β_2 -агонисты и теофиллины.
3. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.
4. Прием системных ГКС.

Прекращение участия больного в исследовании:

1. Отказ больного от дальнейшего участия.
2. Тяжелый побочный эффект препарата, требующий дальнейшего прекращения введения ЛС.
3. Ухудшение состояния больного, требующее проведения интенсивной терапии.

Во время всех визитов проводили опрос, физикальное обследование больного, выявление побочных эффектов (дисфония, кашель, ларингит, кандидоз, развитие обострений БА, госпитализация), спирометрию, измеряли пульс и АД. Во время первого визита выполняли пробу с сальбутамолом

Таблица 1
Схема исследования

Исследования	0	Визит 1; 1-я неделя	Визит 2; 5-я неделя	Визит 3; 9-я неделя
Анамнез	X			
Опрос	X	X	X	X
Осмотр	X	X	X	X
Оценка физикальных признаков	X	X	X	X
Измерение АД и пульса	X	X	X	X
Контроль приема β_2 -агонистов	X	X	X	X
ФВД	X	X	X	X
Тест с саламолом (400 мкг)	X			
Общий анализ крови		X	X	X
Побочные эффекты		X	X	X
Опросник AQLQ		X	X	X

(Саламол Эко 400 мкг) с записью спирограммы в исходном состоянии и через 15 мин. после применения бронхолитика.

Качество жизни оценивали с помощью специализированного и адаптированного к условиям России опросника AQLQ [3], который позволяет определить следующие критерии: А — активность (оценка объема повседневной активности), прямой критерий; С — симптоматика (степень выраженности основных симптомов), обратный критерий; Э — эмоциональная сфера (степень влияния БА на психоэмоциональную сферу), обратный критерий; ОС — окружающая среда (степень толерантности больного к факторам окружающей среды), обратный критерий; ОКЖ — средний показатель КЖ, прямой критерий. Практическая и научная значимость этого опросника была неоднократно подтверждена в России [4, 5].

Пациентов отбирали три врача во время амбулаторного приема и направляли в кабинет врача-исследователя для повторной оценки критериев включения / исключения. Изначально было отобрано 39 пациентов со среднетяжелой БА. Факторами исключения стали: низкая комплаентность, выявленная при более тщательном опросе, собеседовании и дообследовании в течение первой вводной недели (5 больных), выявление приема системных стероидов, о чем не было изначально сообщено лечащему врачу (1 пациент). В одном случае пациент был исключен врачом-исследователем в виду существенного улучшения состояния пациента к моменту начала прескрининга. 5 пациентов выбыли из исследования на 2-й неделе ингаляций иГКС (2 ингалировали беклометазона дипропионат, 3 — флутиказона пропионат) в виду общего хорошего состояния и отказа от дальнейшей контролируемой терапии. 1 пациентка выбыла из исследования также на 1-м месяце ингаляций беклометазона дипропионата в виду развития обострения, госпитализации и перехода на системные стероиды. У 1 больной, получавшей флутиказона пропионат ДАИ, состояние стало нестабильным, был вызов скорой помощи, и пациентка сама вернулась к ингаляциям беклометазона дипропионата, что стало причиной исключения ее из обработки результатов исследования. В итоге в статистический анализ были включены 26 пациентов, которые завершили исследование полностью.

Период входа в исследование (*run-in*) составлял 1 неделю. В это время пациент получал привычную для него терапию. При соответствии критериям во время первого визита проводили рандомизацию и в случайном порядке больным со среднетяжелой БА назначали на 4 нед. беклометазона дипропионат в дозе 250 мкг 2 раза сут. либо флутиказона пропионат в дозе 250 мкг в сут. 2 раза в день. При тяжелом течении БА суточная доза обоих иГКС составляла по 1 000 мкг. Объектом рандомизации являлась последовательность применения иГКС. Во время 1-го и 2-го визитов пациенты получали от врача ингаляци-

онный стероид и β_2 -агонист короткого действия Саламол Эко (ДАИ, 100 мкг сальбутамола в 1 дозе). 15 больных начали ингаляции с беклометазона дипропионата, а 11 — с ДАИ флутиказона пропионата.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Исследование полностью завершили 21 женщина и 5 мужчин в возрасте от 23 до 78 лет (средний возраст $45,2 \pm 2,5$ года, медиана возраста 47,0 лет), страдавшие БА среднетяжелого (20 больных) и тяжелого течения (6 больных). Среднее значение индекса массы тела (BMI, кг/м²) составляло $25,7 \pm 0,8$ (от 20,8 до 34,9 кг/м², медиана 24,6). Давность заболевания варьировала от 3 до 29 лет (в среднем $10,0 \pm 1,6$ года, медиана 7,0 лет). Число обострений в течение последнего года, потребовавших усиления бронхолитической и гормональной терапии, варьировало от 1 до 3 (медиана 2, в среднем $1,69 \pm 0,14$ за год). Среди больных не было курящих людей. У 4 пациентов была гипертоническая болезнь, у 2 — варикозное расширение вен нижних конечностей, по 1 случаю пришлось на почечно-каменную болезнь, конъюнктивит, полипозный риносинусит, хронический тонзиллит и язвенную болезнь 12-перстной кишки.

Результаты пробы с сальбутамолом (400 мкг) у 23 больных были положительными (прирост ОФВ₁ 200 мл и более), у 3 этот прирост составлял 120–150 мл. Среднее увеличение ОФВ₁ от исходных значений было $51,2 \pm 7,8$ %, ОФВ₁ — $21,8 \pm 2,8$ %_{долж.} и в миллилитрах — $622,7 \pm 76,8$.

На момент вхождения в исследование ни один больной не получал системных глюкокортикостероидов. 13 больных (50 %) получали β -адреномиметики короткого действия, 6 (23,1 %) — фиксированную комбинацию фенотерола и ипратропия (Беродуал), 6 (23,1 %) — теofilлин пролонгированного действия.

До включения в исследование 7 пациентов (26,9 %) иГКС не получали. Проводившаяся до включения в исследование базисная терапия представлена в табл. 2.

Суточная доза иГКС, пересчитанная на беклометазона дипропионат, варьировала от 200 до 2 000 мкг,

Таблица 2
Наличие базисной терапии у пациентов до включения в исследование (N = 26)

Флутиказона пропионат ДАИ	8
Серетид ДАИ	1
Беклоджет ДАИ	5
Беклазон Эко Легкое Дыхание	1
Кленил ДАИ	1
Бенакорт ДПИ	2
Симбикорт Турбухалер	2
Кромоны	4
Не получали иГКС	2

составляя в среднем $1\,042,6 \pm 133,8$ мкг (медиана 1 000 мкг в сутки, на эту дозу приходилось 42,1 % назначений).

Потребность в бронхолитиках короткого действия на день рандомизации (визит 1) составляла в среднем $4,5 \pm 0,4$ (от 2 до 10 ингаляций по 2 вдоха в сутки, медиана 4 ингаляции). Во время визита 0 эта величина составляла $5,2 \pm 0,8$ (от 2 до 20 раз в сутки, медиана 4 раза). Некоторое снижение частоты применения ДАИ β_2 -агониста короткого действия было следствием собеседования и обучения пациента применению ингаляторов. У 4 пациентов была выявлена нерациональная терапия, как то: переход с иГКС на кромоны при нестабильном состоянии, применение будесонида / формотерола 4 раза и более в сутки, нажатие на ДАИ 2-3 раза во время 1 ингаляции.

Во время 1-го визита потребность в бронхолитиках короткого действия была несколько выше среди пациентов, не получавших ранее иГКС, — $4,9 \pm 0,8$ раза, чем среди получавших — $4,3 \pm 0,5$ раза (различия не достоверно, $p > 0,1$).

Результаты исследования

По завершении сравнительного 2-месячного исследования 50 % больных не отметили различий в эффективности и переносимости Беклазона Эко Легкое Дыхание и флутиказона пропионата ДАИ, 30,8 % — отдали предпочтение Беклазону Эко Легкое Дыхание и 19,2 % — ДАИ флутиказона пропионату. 88,5 % пациентов сообщили, что их состояние по окончании контролируемого применения иГКС в условиях проведенного исследования (3-й визит) субъективно лучше, чем во время 0-го и 1-го визитов.

В момент 1-го визита только один пациент, получавший беклометазона дипропионат с джет-спейсером, отмечал осиплость голоса.

Во время 2-го визита (1-й месяц контролируемого лечения) среди получавших беклометазона дипропионат 1 больной отметил осиплость голоса, а на фоне ДАИ флутиказона пропионата 1 — жжение в трахее, 1 — ухудшение отхождения мокроты.

Во время 3-го визита (2-й месяц контролируемого лечения) среди получавших беклометазона дипропионат у 1 больного возникла заложенность носа и у 1 — боль в горле и заложенность носа (ОРВИ у этих больных не было). Среди ингалировавших флутиказона пропионат у 1 была осиплость голоса и у 1 — головная боль.

Ни в одном случае не было нежелательных реакций, повлекших за собой прекращение лечения.

Подгруппа "Беклометазона дипропионат / флутиказона пропионат"

В этой подгруппе изменений в параметрах спирограммы между 0-м и 1-м визитами не было. Артериальное давление и пульс в течение всех 9 недель наблюдения не имели достоверных колебаний.

Беклометазона дипропионат. После 1 месяца ингаляций беклометазона Эко Легкое Дыхание произошло достоверное увеличение всех изученных параметров спирограммы (ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅ и ПОС). Достоверно уменьшилась суточная потребность в бронхолитиках короткого действия. Среди параметров гемограммы было отмечено достоверное снижение СОЭ и количества лейкоцитов периферической крови. Все параметры качества жизни, рассчитанные на основании опросника AQLQ, достоверно увеличились.

Флутиказона пропионат. Ингаляции флутиказона пропионата не привели к достоверным изменениям ни одного показателя при сравнении с величинами, измеренными по окончании лечения беклометазона дипропионатом, то есть достигнутый эффект был сохранен. При сравнении с исходными (1-й визит) ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ПОС были достоверно выше, однако СОС₂₅₋₇₅ (как абсолютные, так и выраженные в процентах от исходных) утратили отличие от исходных. Потребность в бронхолитиках короткого действия была достоверно ниже исходной. СОЭ и количества лейкоцитов периферической крови сохраняли значения ниже исходных.

Подгруппа "Флутиказона пропионат / беклометазона дипропионат"

В этой подгруппе изменений в параметрах спирограммы между 0-м и 1-м визитами не было. Артериальное давление и пульс в течение всех 9 недель наблюдения не имели достоверных колебаний.

Флутиказона пропионат. После 1 месяца ингаляций флутиказона пропионата произошло достоверное увеличение ФЖЕЛ, ОФВ₁ и СОС₂₅₋₇₅, а увеличение ПОС соответствовало тенденции ($0,1 > p > 0,05$). Достоверно уменьшилась суточная потребность в бронхолитиках короткого действия. Среди параметров гемограммы было отмечено достоверное снижение количества эозинофилов в лейкоформуле. Снижение количества лейкоцитов периферической крови и увеличение количества моноцитов в лейкоформуле носили характер тенденции. Все параметры качества жизни, рассчитанные на основании опросника AQLQ, достоверно увеличились за исключением ОС.

Беклометазона дипропионат. Ингаляции беклометазона дипропионата не привели к достоверным изменениям ни одного показателя при сравнении с величинами, измеренными по окончании лечения флутиказона пропионатом, то есть достигнутый эффект был сохранен, как и в 1-й подгруппе. При сравнении с исходными (1-й визит) ФЖЕЛ, ОФВ₁ и СОС₂₅₋₇₅ были достоверно выше, а увеличение ПОС также носило характер тенденции. Потребность в бронхолитиках короткого действия была достоверно ниже исходной. Количество лейкоцитов и процент нейтрофилов периферической крови были ниже исходных.

Таким образом, эффект двух иГКС был сопоставим. Различий между подгруппами в точках в течение

Беклазон Эко Легкое Дыхание®

Уникальный аэрозольный ингалятор,
активируемый вдохом,
для базисной терапии пациентов
с бронхиальной астмой

50, 100 и 250 мкг/1 доза

беклометазона
дипропионат (200 доз)



ТЕВА

«ТЕВА Фармацевтические Предприятия Лтд.» (Израиль)
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10,
Бизнес-Центр «Конкорд», 3-й этаж.
Телефон: (495) 644-22-34
Факс: (495) 644-22-35

¹ Leach C.L. et al. // Eur. Respir. J. 1998, №12, P. 1346-1353.

Инструкция по применению препарата Беклазон Эко Легкое Дыхание®

Название (МНН)

Беклометазона дипропионат (Beclometasone®)

50, 100, 250 мкг /доза, 200 доз.

Беклазон Эко Легкое Дыхание® (Beclazone Eco Easi Breathe®)

Лекарственная форма

Аэрозоль дозированный для ингаляций, активируемый вдохом (Легкое Дыхание®).

Состав

Активное вещество: Беклометазона дипропионат 50, 100, 250 мкг — 1 доза

Вспомогательные вещества: Гидрофторалкан (HFA134a), этанол.

Фармакотерапевтическая группа

Глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения.

Показания к применению

Базисная терапия различных форм бронхиальной астмы у взрослых и детей старше 4 лет.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

С осторожностью применять при глаукоме, системных инфекциях (бактериальных, вирусных, грибковых, паразитарных), остеопорозе, туберкулезе легких, циррозе печени, гипотиреозе, беременности, в период лактации.

Способ применения и дозы

Ингаляционно. Беклазон Эко Легкое Дыхание® применяется регулярно (даже при отсутствии симптомов заболевания), дозу беклометазона дипропионата подбирают с учетом клинического эффекта в каждом конкретном случае.

Побочное действие

Охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, кашель и чихание, редко — парадоксальный бронхоспазм, легко устраняемый предварительным применением бронходилататоров; кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей, проходящий при проведении местной противогрибковой терапии без прекращения лечения.

Срок годности

2 года

Номер и дата регистрационного удостоверения

П №014096/01-2002

1-й, 5-й и 9-й недель наблюдения не было. В обеих подгруппах иГКС вызвали достоверное объективное улучшение в состоянии пациентов, улучшение качества жизни. Смена иГКС через месяц не привела к достоверному изменению в объективных и субъективных параметрах.

Рис. 1–3 отражают динамику ОФВ₁, потребности в бронхолитиках и КЖ больных БА.

В данном исследовании до начала контролируемой терапии 19 из 26 пациентов получали иГКС. Среди этих больных БА (без разделения на подгруппы по иГКС) средние значения ОФВ₁ между визитами 0 и 1 не изменились — $1,99 \pm 0,19$ л и $2,08 \pm 0,19$ л соответственно. Во время 2-го визита ОФВ₁ стал $2,38 \pm 0,18$ л ($p < 0,05$), а к визиту 3 — $2,34 \pm 0,17$ л ($p < 0,01$). Потребность в бронхолитиках короткого действия также снижалась с $5,21 \pm 0,99$ во время визита 0, $4,32 \pm 0,55$ — во время визита 1, $3,11 \pm 0,32$ — во время визита 2 и $3,05 \pm 0,39$ — к завершению исследования. Общий показатель качества жизни по опроснику AQLQ достоверно улучшался с 1-го визита ($4,34 \pm 0,21$) ко 2-му визиту ($5,24 \pm 0,23$, $p < 0,001$) и к 3-му визиту ($5,56 \pm 0,22$, $p < 0,001$).

Рассмотрим клинические примеры больных, участвовавших в исследовании.

Больной И.В.В., 53 года, давность БА — 10 лет. К моменту рандомизации получал 2 раза в день ДАИ флутиказон / сальметерол 125 / 25 мкг по 2 вдоха утром и вечером и ДАИ фенотерол / ипратропий утром и вечером. После рандомизации пациент начал получать флутиказона пропионат и сальбутамол ЭКО. ОФВ₁ за 1 мес. увеличился с 2,56 л до 3,00 л, а после ингаляций в течение последующего месяца Беклазона Эко Легкое Дыхание составил 3,08 л. Суточная потребность в бронхолитиках снизилась незначительно — с 6 до 5 в сутки, однако средний показатель ОКЖ возрос за время исследования с 4,8 до 6,0.

Больная Х.Р.Р., 27 лет, на момент включения в исследование страдала БА 6 лет, получала Беродуал по потребности и флутиказона пропионат в суточной дозе 1 000 мкг. После рандомизации больная получала флутиказона пропионат в суточной дозе 500 мкг и Саламол Эко, а затем — Беклазон Эко Легкое Дыхание. Во время контролируемого лечения ОФВ₁ увеличился с 2,07 л до 3,2 л, средний показатель качества жизни (ОКЖ) — с 5,0 до 6,3.

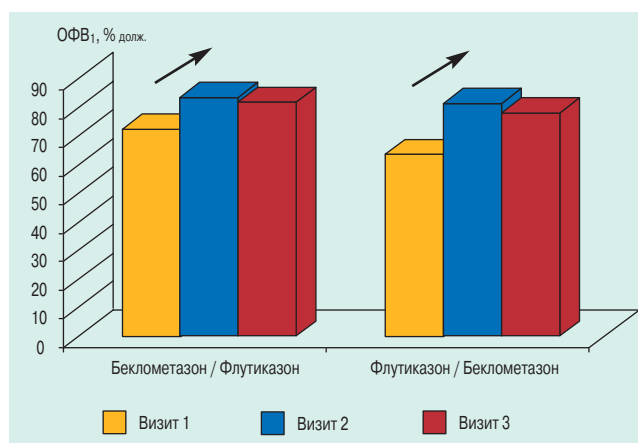


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ (% долж.) у больных БА в двух исследуемых подгруппах (стрелками отмечено достоверное увеличение)

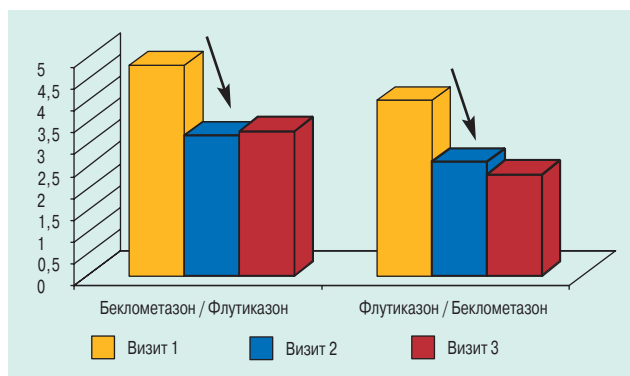


Рис. 2. Динамика суточной потребности в бронхолитиках у больных БА в двух исследуемых подгруппах (стрелкой отмечена достоверная динамика)

Больная Я.Н.С., 47 лет, длительность БА — 3 года, получала Беклоджет 2 000 мкг в сутки, сальбутамол — до 20 раз в сутки. После обучения технике ингаляций потребность в сальбутамоле снизилась до 6 раз в сутки. Через месяц ингаляций новой формы беклометазона дипропионата потребность в бронхолитиках составила 4 раза в сутки, а ОФВ₁ увеличился с 1,02 до 1,46 л. Еще через месяц применения флутиказона пропионата был отмечен ОФВ₁, равный 1,48 л. Переход с Беклоджета на Беклазон Эко Легкое Дыхание привел к росту среднего показателя КЖ с 3,7 до 4,8.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило подтвердить клиническую эквивалентность ультрамелкодисперсного беклометазона дипропионата в форме доставки Легкое Дыхание и ДАИ флутиказона пропионата, установленную в более ранних исследованиях. Так, в г. Париже было проведено 8-недельное открытое исследование, которое показало, что у больных со среднетяжелой и тяжелой БА ультрамелкодисперсный аэрозоль 800 мкг HFA-BDP (беклометазон) как минимум столь же эффективен и хорошо переносится, как 1 000 мкг в сутки HFA-FP (флутиказон) [2]. В г. Денвере (США) 30 пациентов в возрасте 18 лет и старше были рандомизированы и получали в режиме дополнительного слепого назначения к

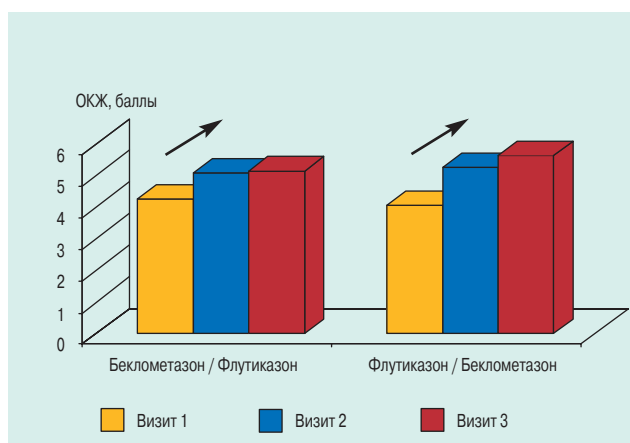


Рис. 3. Динамика показателя ОКЖ по опроснику AQLQ у больных БА в двух исследуемых подгруппах (стрелкой отмечена достоверная динамика)

проводимой терапии либо CFC-FP (флутиказон) 220 мкг утром и 110 вечером ($n = 10$), либо HFA-BDP (ультрамелкодисперсный беклометазон) 160 мкг 2 раза в день ($n = 20$). HFA-BDP в сравнении с CFC-FP у больных с плохо контролируемой БА, несмотря на лечение средними или высокими дозами иГКС, имел большее влияние на параметры, отражавшие проходимость мелких дыхательных путей, преимущественно за счет уменьшения воспаления [6].

Результаты работы показали также, что крайне важным является терапевтическое сотрудничество врача и пациента. Достигнутая комплаентность позволила добиться значительного терапевтического эффекта у больных обеих подгрупп, несмотря на то, что пациентам ранее была назначена аналогичная, а иногда — и более сильная терапия. Была подтверждена и верность дизайна исследования. Сравнение двух препаратов следует проводить в равных условиях, поскольку эффект предшествующего лечения, проходившего на другом уровне терапевтического сотрудничества, оказался несопоставимым с последующим контролируемым лечением.

Заключение

Проведенное открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности лечения ультрамелкодисперсным беклометазона дипропионатом HFA (ДАИ, активируемый вдохом, Беклазон Эко Легкое Дыхание) и флутиказона пропионатом (ДАИ HFA Фликсотид) показало равную клиничес-

кую эффективность и безопасность этих двух форм иГКС. Создание бесфреоновой ультрамелкодисперсной беклометазона с более мелким размером частиц и улучшение координации вдоха при использовании ингалятора Легкое Дыхание позволяют считать эти два препарата клинически эквивалентными при среднетяжелой и тяжелой БА.

Литература

1. Leach C.L. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir. Med.* 1998; 92 (suppl. A): 3–8.
2. Aubier M., Wettenger R., Gans S.J. Efficacy of HFA-beclomethasone dipropionate extra-fine aerosol (800 microg day⁻¹) versus HFA-fluticasone propionate (1000 microg day⁻¹) in patients with asthma. *Respir. Med.* 2001. 95 (3): 212–220.
3. Juniper P.W., Guyatt G.H., Ferrue P.J., Griffith L.E. Measuring QoL in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. 147: 832–838.
4. Чучалин А.Г. Тяжелая бронхиальная астма. *Рус. мед. журн.* 2000. 8 (12): 482–486.
5. Ханова Ф.М., Ильина Н.И., Сенкевич Н.Ю. и др. Качество жизни больных нестабильной бронхиальной астмой: влияние комбинированной терапии. *Пульмонология* 2002. 5: 77–81.
6. Thongngarm T., Silkoff P.E., Kossack W.S., Nelson H.S. Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J. Asthma* 2005. 42 (4): 257–263.

Поступила 15.01.07
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.248-085.234

Транспорт одновалентных катионов через мембрану эритроцитов и бронхолитическое и протективное действие ингаляции фуросемида при бронхиальной астме

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Институт цитологии РАН

V.N.Mineev, A.A.Vereninov, T.M.Sinitsina, I.V.Adamova, I.Yu.Supranovich

The erythrocyte cation transport in and the bronchodilating and bronchoprotective effects of inhaled furosemide in asthma

Summary

The work was aimed to investigate the erythrocyte cation transport in patients with asthma with respect to bronchial hyperreactivity on anisotonic solutions and its correction using inhaled furosemide. Rubidium uptake by and Na⁺ loss from erythrocytes incubated in Rb-Mg²⁺ solution were determined with flame emission using Perkin-Elmer AA 306 spectrophotometer. Bronchial hyperreactivity was studied using challenge tests with inhaled distilled water and hypertonic saline solution (3.6 %). In a day after the challenge test the patients inhaled 1 % solution of furosemide (60 mg, 4 ml) followed by the repeated bronchial challenge test which was performed twice at 30-min interval. The 10 to 15 % increase in erythrocyte Na⁺ concentration was found. Na⁺-K⁺ pump activity in the erythrocytes increased by 34–38 %. Na⁺-K⁺-2Cl⁻ co-transport in erythrocytes was 60–65 % higher than in healthy donors and was significantly higher in patients with bronchial hyperreactivity compared with that of patients without bronchi hyperreactivity. Inhaled furosemide inhalation was found to improve bronchial airflow parameters such as FEV₁ and FEF₅₀. The data obtained revealed alteration of erythrocyte cation transport in asthma patients as well as bronchodilating and protective effects of inhaled furosemide.

Резюме

Целью настоящей работы являлось исследование состояния катион-транспортующих систем эритроцитов больных бронхиальной астмой (БА) с гиперреактивностью бронхов на анизотонические растворы и возможности коррекции выявленных изменений с помощью ингаляции фуросемида. Для исследования транспорта ионов определяли скорость входа в эритроциты рубидия и скорость выхода натрия с помощью пламенно-эмиссионного анализа на атомно-абсорбционном спектрофотометре Perkin-Elmer AA 306. Бронхопровокационные пробы проводили с дистиллированной водой и гипертоническим раствором NaCl (3,6 %). На следующий день производили ингаляцию изотонического 1%-ного раствора фуросемида (60 мг, 4 мл), после чего повторяли бронхопровокационные пробы. Обнаружено, что у больных БА на 10–15 % увеличивается содержание в эритроцитах натрия. Активность Na-K-насоса в эритроцитах больных БА повышена на 34–38 %. Активность Na-K-2Cl-котранспорта также увеличена по сравнению со здоровыми людьми на 60–65 %. Активность Na-K-2Cl котранспорта у больных БА с гиперреактивностью бронхов была достоверно выше по сравнению с больными БА без гиперреактивности бронхов на анизотонические растворы. После ингаляции фуросемида отмечали улучшение бронхиальной проходимости, а по истечении 30 мин в среднем по группе обследованных наблюдали достоверное увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и МОС₅₀ по сравнению с исходными значениями. Полученные результаты свидетельствуют об изменении катион-транспортной функции эритроцитов больных БА и о бронхолитическом и протективном (защитном) действии ингаляции фуросемида.

В исследованиях последних лет установлена важная роль ионов в регуляции бронхиальной проходимости. Ведущее значение в этом отводится ионам кальция [1]. Однако в последние годы большой интерес исследователей вызывают натрий и калий, принимающие участие в регуляции функций различных клеток, ответственных за развитие воспалительных изменений бронхов и легких. Показано, что контакт с аллергеном сенсibilизированных мышц дыхательных путей приводит к повышению поступления в них натрия [2]. При исследовании концентраций одновалентных катионов у больных бронхиальной астмой (БА) установлено повышение в эритроцитах содержания натрия [1, 3]. Однако механизмы увеличения концентрации натрия в клетках изучены недостаточно. Более глубокое изучение этой проблемы

позволит объяснить механизм формирования патологических изменений, характерных для БА, открыть новые перспективы в первичной и вторичной профилактике, прогнозировании течения и терапии заболевания.

В плане коррекции нарушений катион транспортной функции у больных БА привлекает внимание использование ингаляций фуросемида [4–6]. Основным механизмом мочегонного действия петлевых диуретиков является угнетение трансмембранного переноса ионов и воды в эпителии почечных канальцев [4, 7]. Поэтому вполне обоснован интерес к влиянию фуросемида на эпителий дыхательных путей, где происходит интенсивный обмен газов и жидкости, в который вовлечены многие транспортные механизмы, обеспечивающие как абсорбцию, так и

секрецию ионов [8]. Ингаляционное воздействие фуросемида изучено недостаточно, что затрудняет его использование в пульмонологической клинической практике.

Цель настоящей работы — исследовать состояние катион-транспортных систем эритроцитов у больных БА, связь катион транспортной функции и гиперреактивности бронхов и возможности коррекции гиперреактивности бронхов с помощью ингаляций фуросемида.

Материалы и методы

Обследовали 10 практически здоровых лиц и 25 больных аллергической БА легкой и средней тяжести течения. Среди здоровых было 8 женщин и 2 мужчин в возрасте от 20 до 30 лет (средний возраст $23,7 \pm 1,8$ года). Среди больных БА было 11 женщин и 14 мужчин в возрасте от 17 до 52 лет (средний возраст $33,1 \pm 2,9$ года). В фазе обострения заболевания проходили обследование 23 больных, в фазе ремиссии заболевания 2 больных. Больные БА проходили лечение и наблюдались в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого (СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова).

Для получения эритроцитов из локтевой вены забирали (самотеком, натошак) 1 мл крови в пробирку с гепарином. После 10 мин центрифугирования при 500G плазму удаляли, а осадок эритроцитов четырежды промывали отмывочным раствором (96 мМ $MgCl_2$, 15 мМ ТРИС-HCl $pH = 7,2$ и 1,8 мМ $Ca(NO_3)_2$). По 0,1 мл суспензии эритроцитов переносили в пробирки, содержащие по 1 мл одной из пяти исследованных инкубационных сред: раствора 5RbMg, 5RbMg и 0,2 мМ уабаина, 5RbMg и 0,5 мМ фуросемида, 5RbMg, 0,2 мМ уабаина и 0,5 мМ фуросемида. Все среды содержали 15 мМ ТРИС-HCl ($pH = 7,2$) и 1,8 мМ $Ca(NO_3)_2$. Исходная концентрация натрия и калия в них составляла 2,4 и 1,6 мкМ соответственно. Инкубацию эритроцитов проводили при температуре $37^\circ C$ в течение 30 мин. После этого эритроциты осаждали центрифугированием в течение 5 мин. В надосадочной жидкости определяли концентрацию натрия и калия, вышедшего из эритроцитов. Осадок эритроцитов подвергали четырехкратному отмыванию и лизировали в 1 мл дистиллированной воды. Концентрацию натрия, калия и рубидия в лизатах определяли после их разведения в 10 раз при анализе натрия, 100 раз для калия и без разведения для рубидия. Таким образом, определение скорости выхода калия и натрия и входа в эритроциты рубидия проводили одновременно на одних и тех же клетках.

Транспорт калия оценивали по скорости замещения калия рубидием (K_K). Компоненты, относящиеся к Na-K-наосу и Na-K-2Cl-котранспорту, определяли по величине снижения скорости выхода натрия под действием уабаина и фуросемида соответственно. Транспорт натрия через Na-K-наос и Na-K-2Cl-

котранспорт определяли по константе скорости выхода натрия в присутствии соответствующих ингибиторов (KNa).

Расчеты проводили по формулам:

$$\text{для калия} \quad K_K = \frac{[Rb^+]_{(i)} - [Rb^+]_{(o)}}{[K^+]_{(i)} \cdot t}$$

$$\text{для натрия} \quad K_{Na} = \frac{[Na^+]_{(e)}}{[Na^+]_{(i)} \cdot t},$$

где $[Rb^+]_{(i)}$ — концентрация рубидия в лизированных эритроцитах; $[Rb^+]_{(o)}$ — концентрация природного рубидия в контрольной пробе (она составляет обычно 1,3–2,0 мкМ); $[K^+]_{(i)}$, $[Na^+]_{(i)}$ — концентрация калия (натрия) в лизате эритроцитов с учетом разведения; $[Na^+]_{(e)}$ — концентрация натрия в надосадочной жидкости после инкубации эритроцитов в RbMg среде; t — время от начала нагрузки эритроцитов рубидием до окончания указанной нагрузки, включая период инкубации и время, затраченное на центрифугирование и удаление надосадочной жидкости.

Определение концентрации ионов проводили пламенно-эмиссионным анализом на атомно-абсорбционном спектрофотометре *Perkin-Elmer AA 306* при эмиссионном режиме в воздушно-пропановом пламени [9].

Всем больным БА проводили исследование бронхиальной проходимости с помощью регистрации кривой "поток–объем" форсированного выдоха на приборе "Пневмоскрин" ("Эрих Егер", Германия) по стандартной методике, а также бронхопровокационные тесты с дистиллированной водой и гипертоническим раствором. Больным с положительными результатами провокационных тестов проводили ингаляцию 4 мл раствора фуросемида (60 мг) и измеряли бронхиальную проходимость до ингаляции, сразу после ингаляции и через 30 мин. После этого осуществляли повторную бронхопровокационную пробу.

Медикаментозное лечение отменяли за 1 день до исследования. Интервал между исследованиями бронхиальной реактивности и катион транспортной функцией не превышал 3 дней.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы *Statistica*.

Результаты

Как показывают данные на рис. 1, у больных БА содержание натрия в эритроцитах увеличено по сравнению со здоровыми лицами на 5–10 %. По содержанию калия существенных различий не выявили.



Рис. 1. Исходная концентрация натрия в эритроцитах больных БА и здоровых людей
Примечание: * — $p < 0,05$.

Активность Na-K-насоса в эритроцитах больных БА увеличена на 34–38 %, активность Na-K-2Cl-котранспорта также увеличена по сравнению с здоровыми лицами на 60–65 % (рис. 2). Таким образом, у больных БА выявили увеличение доли активного транспорта и котранспорта одновалентных катионов в их общем потоке через мембраны эритроцитов.

Анализ исходной обструкции дыхательных путей у больных БА показал, что в среднем по группе больных выраженность исходной обструкции дыхательных путей изменяется незначительно. У половины больных не было обструктивных нарушений, у 44 % больных были выявлены умеренные, и только у 8 % наблюдали значительные нарушения бронхиальной проходимости (табл. 1). Уровень гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов у обследованных больных БА был повышен (табл. 2).

Проведение бронхопровокационных тестов выявило гиперреактивность бронхов на дистиллированную воду у 11 больных и на гипертонический раствор NaCl (3,6 %) у 6 больных. Для того чтобы выяснить, существует ли связь между степенью гиперреактивности бронхов на провокации анизосмотическими растворами и состоянием катион транспортирующих систем эритроцитов, мы разделили больных на две группы: группу с выраженной гиперреактивностью бронхов на ингаляции гипертонического раствора NaCl и дистиллированной воды и группу с

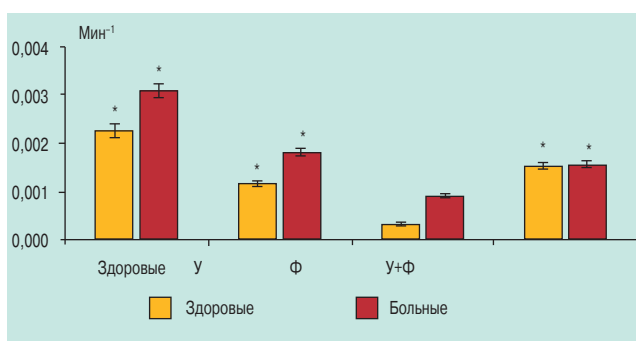


Рис. 2. Константы скорости выхода натрия у больных БА и здоровых людей

Примечание: У — убаин-чувствительный транспорт; Ф — фуросемид-чувствительный транспорт; У + Ф — убаин-фуросемид нечувствительный транспорт; * — $p < 0,05$.

Таблица 1
Частота нарушений бронхиальной проходимости у обследованных больных

Нарушения бронхиальной проходимости	Обследованные больные
Отсутствуют	0,48 (12)
Умеренные	0,44 (11)
Значительные	0,08 (2)
Всего	1,00 (25)

отсутствием гиперреактивности бронхов на анизосмотические провокации.

Результаты показали, что активность Na-K-2Cl-котранспорта, у больных БА с гиперреактивностью бронхов была достоверно выше по сравнению с больными БА без гиперреактивности бронхов на неизотонические растворы (табл. 3). Эти результаты подтверждены наличием сильной прямой корреляционной связи между изменением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) после провокации и активностью Na-K-2Cl-котранспорта. Коэффициент корреляции составил $r = 0,76$, $p = 0,006$. Кроме того, была выявлена сильная связь между изменениями ОФВ₁ после провокации и пассивной проницаемостью для K и Na (значение коэффициентов корреляции $r = 0,66$, $p = 0,02$ и $r = 0,77$, $p = 0,006$ соответственно).

Больным с положительными бронхопровокационными пробами на неизотонические растворы проводили однократную ингаляцию фуросемида. Сразу же после ингаляции фуросемида отмечали улучшение бронхиальной проходимости, а по истечении 30 мин в среднем по группе обследованных наблюдали достоверное увеличение ОФВ₁ и МОС₅₀ по сравнению с исходными значениями (табл. 4), т. е. отмечали бронходилатационное действие ингаляции фуросемида.

Индивидуальный анализ показал, что у 9 больных БА после ингаляции фуросемида выявили снижение гиперреактивности дыхательных путей на дистиллированную воду, у одного больного не отметили изменений и у одного гиперреактивность бронхов увеличилась (рис. 3).

У 5 больных с первоначально значительной гиперреактивностью бронхов дыхательных путей на гипертонический раствор NaCl (3,6 %), после ингаляции фуросемида отмечали снижение гиперреактивности, у одного больного изменений не выявили (рис. 3).

Таблица 2
Чувствительность (ПД₂₀, мл) и реактивность (tg α) бронхов к дистиллированной воде и гипертоническому раствору (3,6 %) NaCl у больных БА (n = 25)

Вид провокации	Больные БА	
	ПД ₂₀	tg α
Дистиллированная вода	6,4 ± 4,9	0,33 ± 0,18
Гипертонический раствор	9,4 ± 4,8	0,3 ± 0,13

Таблица 3

Константа выхода калия ($\times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$) у больных БА с наличием и отсутствием гиперреактивности бронхов к ингаляциям гипертонического раствора (3,6 %) NaCl и дистиллированной воды

Вид транспорта, рассчитанный по константе выхода калия	Гипертонический раствор		Дистиллированная вода	
	ГР (+); n = 6	ГР (-); n = 11	ГР (+); n = 11	ГР (-); n = 9
Общий транспорт	$5,4 \pm 1,9$	$4,7 \pm 1,1$	$4,9 \pm 1,2$	$4,3 \pm 1,3$
Na-K-насос (убаин-чувствительный)	$5,2 \pm 1,7$	$3,7 \pm 1,4$	$4,7 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,2^* (p = 0,01)$
K-Na-2Cl-котранспорт (фуросемид-чувствительный)	$3,6 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,5$	$3,6 \pm 1,01$	$2,7 \pm 0,6^* (p = 0,02)$
Остаточный транспорт (убаин-фуросемид нечувствительный)	$3,6 \pm 1,2$	$2,5 \pm 0,6^* (p = 0,05)$	$2,9 \pm 1,0$	$2,3 \pm 0,8$

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таким образом, результаты исследования позволили сделать вывод о бронхолитическом и протективном (защитном) действии ингаляции фуросемида.

Обсуждение

Особенности транспорта катионов через клеточные мембраны при БА первоначально пытались изучать на полосках тканей дыхательных путей [10, 11]. Однако эти клетки оказались трудно доступными для изучения. Поэтому основное внимание исследователи сосредоточили на изучении транспорта ионов в клетках крови, в частности в эритроцитах [1, 3].

Эритроциты были выбраны нами в силу нескольких причин. Во-первых, несомненным достоинством эритроцитарной модели является простота мембранной организации эритроцита, что позволяет изучить свойства плазматической мембраны без помех, накладываемых внутриклеточными образованиями и органеллами. Во-вторых, эритроциты являются легко доступной и удобной моделью для исследования *in vitro*. Это связано с тем, что за счет гликолиза эритроциты могут существовать вне кровотока длительное время без значительного сдвига в системе транспорта. В-третьих, эритроциты являются адекватной моделью при изучении различных заболеваний полигенной природы [1].

Генетическая детерминированность БА (наследственная предрасположенность к гиперреактивности бронхов, данные исследования HLA-системы антигенов) позволяет высказывать предположение, что нарушения, обнаруженные на мембране эритроцита, могут быть отмечены в клетках других тканей, в частности в клетках дыхательных путей [1].

Как видно из полученных результатов, содержание натрия в эритроцитах больных БА увеличено на

10-15 %. Это согласуется с данными, которые получены рядом исследователей [1, 3]. Возможными причинами увеличения содержания внутриклеточного натрия принципиально могут быть: снижение активности Na-K-насоса, который ингибируется убаином и в оптимальном режиме обеспечивает откачку 3 ионов натрия и поглощение двух ионов калия в ответ на гидролиз одной молекулы АТФ; снижение величины выходящих или увеличение значения входящих потоков натрия за счет Na-K-2Cl-котранспорта; увеличение пассивной мембранной проницаемости для Na⁺.

По нашим результатам активность Na-K-насоса в эритроцитах больных БА не только не уменьшена, но, напротив, увеличена на 34-38 %. Так как Na-K-насос резко активируется при увеличении содержания внутриклеточного натрия, можно предположить, что увеличение активного транспорта связано с приростом внутриклеточного натрия в эритроцитах больных БА. Активность Na-K-2Cl-котранспорта, по нашим данным, также увеличена по сравнению со здоровыми на 60-65 %. Следует отметить, что вклад этой системы в регуляцию [Na⁺]_i зависит от величины нетто-потока, т. е. от разностей скоростей между входящим и выходящим потоками, генерируемыми переносчиками. Однако известно, что при отсутствии патологических состояний нетто-поток Na⁺ в эритроцитах человека за счет функционирования Na-K-2Cl-котранспорта направлен из клетки [12, 13]. Таким образом, прирост Na в эритроцитах больных БА обусловлен, по-видимому, увеличением Na-K-2Cl-котранспорта за счет увеличения значений входящих потоков натрия.

Таблица 4
Изменения показателей бронхиальной проходимости (% от исходного значения) после ингаляции фуросемида в среднем по группе

	Сразу после ингаляции; n = 25	Через 0,5 ч; n = 25
ΔФЖЕЛ	$1,6 \pm 5,5$	$1,8 \pm 4,4$
ΔОФВ ₁	$4,9 \pm 9,4^*$	$7,4 \pm 7,7^*$
ΔМОС ₅₀	$9,3 \pm 16,3^*$	$17,3 \pm 17,9^*$

Примечание: * — $p < 0,05$.

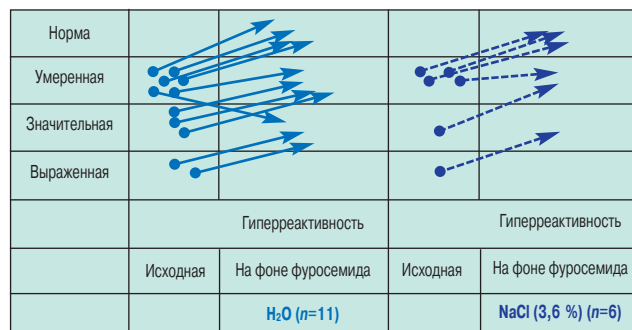


Рис. 3. Изменение реактивности бронхов после гипо- и гипертонических провокаций через 30 мин после ингаляции фуросемида по сравнению с исходными значениями

В настоящее время мы не можем ответить на вопрос, являются ли выявленные изменения транспортной функции клеточных мембран у больных аллергической БА наследственно детерминированными, либо они — следствие развития патологического процесса. В пользу первой возможности свидетельствует факт, что терапия воспалительного процесса стероидными гормонами не приводит к существенной коррекции катион-транспортных систем [1]. В настоящее время этот вопрос остается открытым.

Проведенные исследования показали, что гипертонический раствор NaCl вызывал бронхоконстрикторную реакцию у $1/3$ больных БА, а ингаляции дистиллированной воды — у $2/3$ больных БА, несмотря на то, что у половины пациентов отсутствовали явления обструкции дыхательных путей. Состояние гиперреактивности, при котором бронхи сокращаются слишком легко на неизотонические провокации, иногда рассматривается как неспецифическое. Однако в действительности неизотонические провокации действуют через высокоспецифичные механизмы. Гипертонический раствор NaCl является осмолярным стимулом, провоцирующим повышение реактивности бронхов. Он действует как регидрант, увеличивая абсорбцию воды в просвете бронхов. При действии гипертонического раствора NaCl происходит изменение соотношения ионов в слизистой оболочке бронхов, повышается осмотическое давление, что стимулирует выход жидкости из капилляров в межклеточное пространство. Формируется отек слизистой оболочки, который считается одной из причин обструкции бронхов при гипертонической провокации у больных БА. Гипоосмолярный стимул (ингаляция дистиллированной воды) действует непрямым путем, высвобождая биологически активные субстанции из секретирующих клеток, например, тучных клеток [14]. По-видимому, ключевым моментом в секреторном процессе служит открывание Ca^{2+} — селективных каналов.

Исследования катион-транспортной функции клеточных мембран показали, что активность Na-K-2Cl-котранспорта эритроцитов у больных БА с гиперреактивностью бронхов на неизотонические растворы была достоверно выше по сравнению с больными БА без гиперреактивности бронхов. Также была обнаружена сильная корреляция между изменением $ОФВ_1$ после провокации и активностью Na-K-2Cl-котранспорта. Как известно, Na-K-2Cl-котранспорт выполняет ключевую роль в регуляции трансцеллюлярного транспорта одновалентных катионов в клетках эпителия воздухопроводящих путей. Na-K-2Cl-котранспорт является основным путем трансэпителиального переноса хлора, который контролирует уровень слизи [12, 10, 8, 13].

В плане коррекции выявленных катион-транспортных нарушений мы применили однократный ингаляционный тест с фуросемидом. Предполагается, что фуросемид может оказывать воздействие на различные функции дыхательного эпителия. Прежде

всего, он влияет на ионный транспорт, ингибируя вход хлора через систему Na-K-2Cl-котранспорта в базолатеральную мембрану. В результате этого снижается секреция натрия и хлора. Это, по-видимому, приводит к изменению катионных градиентов и осмолярности эпителиальной жидкости, что в свою очередь может воздействовать на выброс медиаторов из клеток, находящихся в просвете дыхательных путей и оказывать протективное действие на бронхоконстрикцию [4, 8, 15, 14].

Интересно, однако, что ингибирование этого котранспорта в эпителии дыхательных путей наблюдали только тогда, когда препарат действовал на внутреннюю базолатеральную поверхность эпителиальных клеток. Однако *in vivo* аэрозольный фуросемид может попасть лишь к наружной слизистой поверхности эпителия, обращенной в просвет дыхательных путей. Эффективность его действия при ингаляционном введении объясняется, по-видимому, повышенной проницаемостью эпителия у больных БА, что позволяет лекарственному препарату достигать внутренней поверхности эпителиальной клетки [2]. Исследованиями показано, что фуросемид эффективен лишь при ингаляционном введении (не менее 40 мг), но не при пероральном или парентеральном введении.

Таким образом, можно заключить, что ингаляционное применение фуросемида дает выраженный бронхолитический и протективный эффект в отношении многих бронхоконстрикторов [4, 15, 6]. В частности, он связан с трансмембранным переносом ионов (в первую очередь, Na-K-2Cl-котранспортом) в эпителии дыхательных путей. Описанное действие создает, на наш взгляд, теоретические предпосылки для клинического применения ингаляций фуросемида.

Суммируя рассмотренные факты, можно сделать следующие выводы:

- 1) выявлены изменения катион-транспортной функции у больных БА — увеличение доли активного транспорта и котранспорта одновалентных катионов в их общем потоке через мембраны эритроцитов, увеличение содержания натрия в эритроцитах;
- 2) показано увеличение активности Na-K-2Cl-котранспорта у больных БА с гиперреактивностью бронхов по сравнению с больными БА без гиперреактивности бронхов на неизотонические растворы;
- 3) получено бронхолитическое и протективное (защитное) действие ингаляции фуросемида.

Литература

1. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстра ренального действия диуретиков. М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2000.
2. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Ингаляционное применение диуретиков — новое лечение бронхообструктивного синдрома. Клиническая фармакология и терапия. 2002; 11 (5): 57–64.

3. Веренинов А.А. и др. Применение пламенно-эмиссионного анализа для измерения потоков щелочных катионов через клеточную мембрану. Цитология 1982; 24 (1): 98–103.
4. Орлов С.Н., Баранова И.А., Покудин Н.И. и др. Транспорт одновалентных катионов и кальция в эритроцитах у больных бронхиальной астмой. Вестн. АМН СССР 1991; 3: 43–49.
5. Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные системы сигнализации и патологии легких. Транспорт ионов в клетках эпителия дыхательных путей. Пульмонология 1999; 1: 77–83.
6. Уразаев А.Х. Натрий-калий-хлорный котранспорт клеточной мембраны. Успехи физиол. наук 1998; 29 (2): 12–37.
7. Шклярова Б.С., Ватутин В.А., Прибылова Н.Н. и др. Опыт использования ингаляции фуросемидом в лечении больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. В кн.: Человек и лекарство. М.: 1997.
8. Alton E., Kingsleigh-Smith D., Munkonge F. et al. Asthma prophylaxis agents alter the function of an airway epithelial chloride channel. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1996; 14 (4): 380–387.
9. Boucher R.C. Human airway ion transport. Part 1. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150 (1): 271–281.
10. Boucher R.C. Human airway ion transport. Part 2. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150 (2): 581–593.
11. Nair A., Mungantiwar A., Kamal K., Safar M. Antiallergic potential of furosemide. Indian J. Exp. Biol. 1997; 35 (5): 466–469.
12. Pavord I.D., Dutt S., Carey O.Y. et al. Red blood cell sodium transport in asthma. Thorax 1990; 45 (10): 799.
13. Pendino J., Nannini L., Chapman K. et al. Effect of inhaled furosemide in acute asthma. J. Asthma 1998; 35 (1): 89–93.
14. Russell M. John. Sodium-potassium-chloride cotransport. J. Physiol. Rev. 2000; 80 (1): 211–276.
15. Siffredi M., Mastropasqua B., Pelucchi A. et al. Effect of inhaled furosemide and cromolyn on bronchoconstriction induced by ultrasonically nebulized distilled water in asthmatic subjects. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997; 78: 238–243.

Поступила 22.12.05

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-085.254.1.032.23-07:616.155.1-092.18-07

В.А.Игнатьев¹, О.Н.Титова¹, М.Д.Дидур¹, А.Е.Болотин¹, О.А.Суховская¹, Т.И.Чернухо², М.П.Тимофеева²,
М.В.Канищева², Н.А.Шкляревич¹

Влияние тиотропия бромидом на эффективность легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких

1 — НИИП СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

2 — Филиал № 39 Главного бюро МСЭ по Санкт-Петербургу

V.A.Ignatiev, O.N.Titova, M.D.Didur, A.E.Bolotin, O.A.Sukhovskaya, T.I.Chernukho, M.P.Timofeeva, M.V.Kanishcheva,
N.A.Shklyarevich

Effect of tiotropium bromide on efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Efficacy of combination of pulmonary rehabilitation (PR) and tiotropium bromide (TB) was studied in the open prospective randomized comparative trial in 87 patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the mean FEV₁, 1.70 ± 0.43 L (49.1 ± 10.7 %_{pred.}). Of them, 46 patients received TB (Spiriva) 18 µg daily plus 8-wk PR course (the PR+TB group) and 41 patients received the PR alone (the PR group). Physical tolerability was assessed using 6-minute walk distance (6-MWD), dyspnea was evaluated with the baseline (BDI) and transitional (TDI) dyspnea indices, quality of life (QoL) was assessed using St.George's Respiratory Questionnaire. We also assessed rate and length of exacerbations of COPD. The TB+PR group had FEV₁ higher compared with the PR group after the 92nd day of the study. The 6-MWD increased by 24.6 % (60.2 ± 9.5 m, $p = 0.03$) and by 19.8 % (50.4 ± 9.1 m), respectively, to the end of the study. In a year, the total dyspnea score was 0.75 ± 0.25 in the TB + PR group and 0.44 in the PR group ($p < 0.05$). The exacerbation rate reduced by 22.5 %, the number of exacerbations per one patient per a year decreased by 31.6 %, and the number of days of exacerbation per one patient per a year decreased by 25.3 % ($p < 0.05$) in the TB + PR group compared with the PR group. To the end of the study clinically significant improvement in QoL was found in 49 % of the TB + PR patients and in 27 % of the PR patients ($p = 0.001$). Therefore, the results have demonstrated the combinations of TB+PR to be superior to the PR alone in moderate and severe COPD patients that was as better lung function, higher physical tolerance, clinically significant improvement of dyspnea, less use of salbutamol as-needed, higher QoL, longer (up to 6 months) maintenance of the rehabilitation success.

Резюме

В годичном открытом проспективном рандомизированном сравнительном исследовании изучали эффективность комбинации легочной реабилитации (ЛР) и тиотропия бромидом (ТБ) у 87 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней и тяжелой степени (средний ОФВ₁ $1,70 \pm 0,43$ л, или $49,1 \pm 10,7$ %_{долж.}): 46 больных группы ТБ + ЛР получали ТБ (Спирива) 18 мкг/сут. и 8-недельный курс ЛР, 41 пациент группы ЛР — только ЛР. Оценивали толерантность к физической нагрузке с помощью 6-минутного теста (6-МТ), одышку — по исходному (ИИО) и транзитному (ТИО) индексам одышки, частоту и длительность обострений, качество жизни (КЖ) — по вопросу госпитализации в г. Георгия. У больных группы ТБ + ЛР после 92-го дня исследования ОФВ₁ был выше, чем в группе ЛР ($p < 0,05$). Расстояние, пройденное в 6-МТ, увеличилось к концу исследования на 24,6 % ($60,2 \pm 9,5$ м, $p = 0,03$) и 19,8 % ($50,4 \pm 9,1$ м) соответственно. Общая оценка одышки по ТИО через 1 год лечения составила в группе ТБ + ЛР $0,75 \pm 0,25$ балла, в группе ЛР — $0,44$ балла ($p < 0,05$). Сочетание ТБ и ЛР приводило к сокращению частоты обострений по сравнению с группой ЛР на 22,5 %, числа обострений на одного пациента в год — на 31,6 %, числа дней обострений на одного пациента в год — на 25,3 % ($p < 0,05$). КЖ клинически значимо улучшилось к концу исследования у 49 % больных в группе ТБ + ЛР и у 27 % в группе ЛР ($p = 0,001$).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на современном этапе ассоциируется со значительной заболеваемостью, распространенностью, преждевременной смертностью и трудопотерями, поэтому решение проблемы ее эффективного лечения и реабилитации приобрело важное социально-экономическое значение и обусловило поиск новых подходов и лекарственных препаратов. Ограничение скорости воздушного потока, характерное для ХОБЛ, приводит к нарастанию одышки, невозможности выполнения привычных физических нагрузок и в конечном счете к снижению трудоспособности,

увеличению степени социальной недостаточности и инвалидизации больного [1]. По данным пульмонологического бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) в г. Санкт-Петербурге отмечена тенденция к росту инвалидности в связи с ХОБЛ с 0,67 в 2004 г. до 0,85 в 2005 г. на 10 тыс. населения. Люди трудоспособного возраста, для которых вопрос реабилитационного лечения стоит особенно остро, составляют 30,9 %. Участие больного ХОБЛ в повседневной жизни, во многом зависит от толерантности к физической нагрузке (ФН), снижение которой возникает как в результате вентиляторных ограничений, так и изме-

нений в мышцах (потери их массы и силы) [1–3]. Способствуя преодолению физической детренированности, относительной социальной изоляции, нарушения настроения, потери мышечной массы и веса, легочная реабилитация (ЛР) не решает задачи медикаментозной терапии — предупреждение и контролирование симптомов, уменьшение частоты и тяжести обострений, улучшение спирометрических показателей. Поиск эффективного сочетания ЛР и лекарственных средств является актуальным вопросом восстановительного лечения при ХОБЛ. Для этой цели может быть использован титропия бромид (ТБ), который в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества и опытом успешного применения отечественных исследователей рассматривается как один из наиболее перспективных современных бронходилататоров для терапии ХОБЛ [4–6]. Данный антихолинергический препарат относится к четвертичным аммониевым соединениям, обладает селективностью к M_1 - и M_3 -холинорецепторам, практически лишен системных побочных влияний, обеспечивает бронходилатацию в течение 24 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Отсутствие тахифилаксии обуславливает вероятность длительного использования ТБ в качестве поддерживающей терапии.

В большинстве руководств и рекомендаций по ЛР хорошо представлены ее компоненты, но ничего не говорится о возможностях комбинации с бронхорасширяющими средствами продленного действия (БРС ПД) [7, 8, 3]. Научные исследования по данному вопросу малочисленны и не отвечают на вопрос взаимного влияния ЛР и БРС ПД на такие показатели, определяющие экономическую эффективность проводимого лечения, как частота и длительность обострений и госпитализации [9].

Цель настоящей работы — определить влияние длительного применения ТБ и его сочетания с ЛР на толерантность к ФН, одышку, частоту и длительность обострений, качество жизни (КЖ) у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени, трудоспособного возраста, признанных инвалидами по данному заболеванию.

Материалы и методы

В одногодичном (52 нед.) открытом рандомизированном исследовании приняли участие 110 больных трудоспособного возраста, признанных инвалидами в связи с ХОБЛ, которым предусматривалась индивидуальная программа реабилитации. Во время скринингового обследования выбыли 23 больных из-за несоответствия критериям включения. В результате проведенной рандомизации из 87 пациентов были сформированы 2 группы. В группу ТБ + ЛР вошли 46 больных, в лечении которых применяли комбинацию ТБ (в виде препарата Спирива) и 8-недельного курса ЛР, в группу сравнения (группа ЛР) — 41 больной, у которых реабилитационный курс не сочетали с антихолинергическим препаратом продленного действия.

Препарат Спирива, представлявший капсулы с сухим порошком, для доставки которого использовали ингалятор *Handi-Haller (Boehringer Ingelheim, Germany)*, назначали в дозе 18 мкг один раз в сутки. В группе ЛР медикаментозное лечение проводили β_2 -агонистом короткого действия салбутамолом, теофиллинами, ингаляционными кортикостероидами (иГКС). В группе ТБ + ЛР применение иГКС и теофиллинов было разрешено в том случае, если больной получал стабильную дозу этих препаратов более 6 нед. до начала исследования. Салбутамолом в режиме "по требованию" использовали в обеих группах. В исследование включались пациенты с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ средней и тяжелой степени, признанные инвалидами II–III групп по данному заболеванию, трудоспособного возраста (мужчины 40–60 лет, женщины 40–55 лет), с объемом форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) $\leq 60\%$ долж., отношением $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 70\%$, приростом $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитиков менее 12 %, длительностью курения ≥ 10 пачко-лет, имевшие на протяжении последнего года не менее 1 обострения. Критериями исключения стали наличие в анамнезе бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита и других проявлений повышенной сенсибилизации к различным видам аллергенов, эозинофилия в крови, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли бы помешать выполнению ФН или повлиять на результаты лечения, необходимость в постоянной кислородотерапии на момент исследования.

Протокол исследования. При первом посещении выполняли скрининговое обследование больных. Через неделю пациентов рандомизировали по группам. Полученные во время 2-го визита показатели считали исходными. В группе ТБ + ЛР назначали прием препарата. Во время 4-недельного вводного периода проводили обучение и побуждение пациентов к отказу от курения (6 групповых занятий), консультации по питанию, упражнения на релаксацию. Начиная с 5-й нед. (4-е посещение) больные приступали к физической реабилитации (ФР), включавшей занятия лечебной физкультурой (ЛФК) 3 раза в нед. Во время 5-го визита осуществляли динамическое наблюдение и контроль общего состояния больных. После завершающего занятия ЛФК (6-е посещение) больные группы ТБ + ЛР продолжали принимать Спирива еще 37 нед. с ежемесячным контролем состояния (рис. 1).

Занятия ЛФК включали лечебную гимнастику и физическую тренировку дозированной ходьбой. Двигательный режим больного определяли по комплексу клинико-функциональных показателей [7]. На начальном этапе восстановительного лечения у 65 % больных он соответствовал шадящее-тренирующему, 15 % — шадящему и 10 % — тренирующему. Длительность занятий не менее 30 мин 3 раза в неделю. Всем больным рекомендовали выполнение лечебной

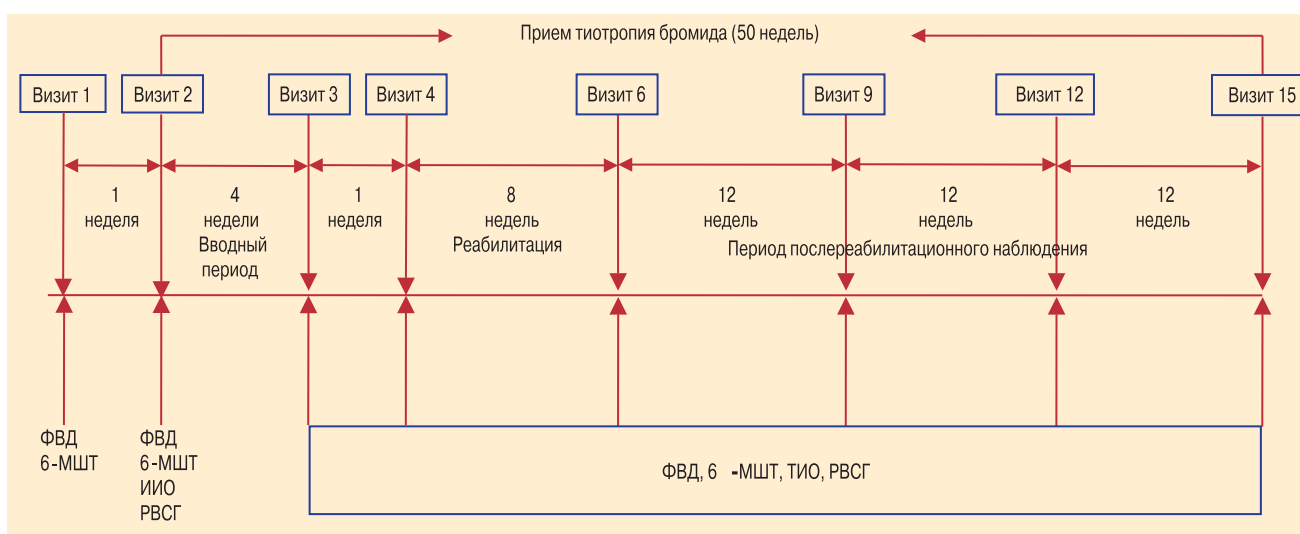


Рис. 1. Протокол исследования

Примечание: ФВД — функциональное исследование внешнего дыхания методом спирометрии, в том числе проба на обратимость бронхиальной обструкции; 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест; ИИО — индекс исходной одышки; ТИО — индекс транзиторной одышки; РВСГ — "Респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия"

гимнастики и дыхание с сопротивлением через дыхательный вибратор "Инга" (Россия) в дозировке 3-5 мин 5 и более раз в сутки в домашних условиях в те дни, когда они не посещали поликлиническое отделение. Программа ЛР предусматривала обучение больных и рекомендации по питанию.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали методом спирографии (установка "Диамант-РКС", Россия) во время 2-го, 3-го, 6-го, 9-го, 12-го и 15-го визитов. Анализировали показатели: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$. Пробу на обратимость бронхиальной обструкции проводили в соответствии с рекомендациями GOLD 2003.

Одышку оценивали с помощью индекса исход-

ной одышки (ИИО) (2-й визит) и индекса транзиторной одышки (ТИО) (3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 15-й визиты), качество жизни — по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия" (РВСГ) (2-й, 3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 15-й визиты). Пульсоксиметрию (*Criticare systems, 504 plus*), регистрирующую насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2) и 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) проводили во 2-й, 3-й, 6-й, 9-й, 10-й, 12-й визиты. Количество сальбутамола, применяемого в режиме "по требованию" за сутки, пациенты отмечали в дневниках самоконтроля. Анализировали количество госпитализаций и обострений за год. По протоколам бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) и анкетированию больных определяли степень трудовой актив-

Таблица
Демографические и клинические характеристики, предшествующая лекарственная терапия в исследуемых группах больных ХОБЛ

	Группа ТБ	Группа ЛР
Количество рандомизированных пациентов, л	46	41
Количество пациентов, завершивших исследование	42	38
Возраст, количество лет	$56,9 \pm 6,4$	$55,7 \pm 6,9$
Мужчины / женщины	40 / 6	36 / 4
Курение, пачко-лет	$34,8 \pm 10,6$	$31,8 \pm 12,4$
Длительность заболевания (лет)	$11,2 \pm 5,5$	$10,1 \pm 6,0$
$ОФВ_1$, л	$1,74 \pm 0,29$	$1,65 \pm 0,42$
$ОФВ_1$, %долж.	$49,7 \pm 10,7$	$48,5 \pm 12,7$
$ОФВ_1 / ФЖЕЛ$	$58,1 \pm 9,5$	$56,0 \pm 11,0$
ИИО, баллы	$5,6 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,1$
Прием лекарственных препаратов до исследования в (%)		
Антихолинергические	17 (36,9)	16 (39,0)
β -адренергические (ингаляционные)	37 (80,4)	31 (75,6)
ИГКС	26 (56,5)	25 (60,9)
Кортикостероиды (оральные)	1 (2,2)	1 (2,4)
Теofilлины	16 (34,8)	14 (34,1)

Примечание: средние значения характеристик ($M \pm m$).

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном
перечне ДЛО¹

Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе
и продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

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

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



1. Приказ Минздрава России № 1136-н от 26.06.2006 «О государственной регистрации лекарственных препаратов, содержащих комбинацию лекарственных веществ».
<http://www.mosminzdrav.ru/Upload/Files/1136n-06-06-06-071.doc>,
<http://www.mosminzdrav.ru/Upload/Files/11760270.60719-060606-26.06.2006>

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:
ипратропия бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромид – 50 мкг.

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

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

 **Boehringer
Ingelheim**

ности.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы *Statistica 6.0*. Определяли средние значения исследуемых показателей, ошибку среднего, стандартную ошибку с последующей проверкой межгрупповых различий по критерию Стьюдента, непараметрическому критерию Вилкоксона, и U-тесту Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При оценке баллов ТИО клинически значимыми считали различия ≥ 1 единицы, общего КЖ по РВСГ — ≥ 4 единиц [10].

Результаты и обсуждение

Всего были рандомизированы 87 больных ХОБЛ средней и тяжелой степени. 46 больных, средний возраст $56,9 \pm 6,4$ лет, вошедших в группу ТБ + ЛР, получали Спирива 18 мкг в сутки и 8-недельный курс ЛР; 41 пациент (средний возраст $55,7 \pm 6,9$ лет) группы сравнения — курс ЛР. Демографические и функциональные показатели пациентов, применяемые ими пульмонологические препараты были сопоставимы (таблица). Достоверного различия в количестве пациентов завершивших исследование не было: в группе ТБ — 42, в группе ЛР — 38.

У пациентов, получавших ТБ, до-дозовый ОФВ₁ был выше, чем в группе ЛР во все тестовые дни. Средняя разница величины прироста до-дозового ОФВ₁ (по сравнению с исходным значением) между группами ТБ + ЛР и ЛР были 0,08 л, 0,08 л, 0,09 л на 29, 92 и 182-й день ($p < 0,05$) и 0,11 л на 273-й и 364-й дни исследования ($p < 0,01$). Существенный прирост ОФВ₁ наблюдали только у больных, принимавших Спирива на 92-й день исследования — 0,140 л, $p = 0,01$ (рис. 2). Лечение ТБ способствовало повышению до-дозовой ФЖЕЛ по сравнению с группой ЛР. Разница между двумя группами были 0,18 л, 0,21 л, 0,19 л и 0,20 л на 29-й, 92-й, 176-й и 364-й дни исследования соответственно. Статистической значимости она достигала на 92-й, 176-й и 364-й дни ($p < 0,05$). Полученные результаты указывали на уменьшение бронхиальной обструкции в группе ТБ + ЛР, отсутствие значимого влияния ЛР на показатели ФВД у больных ХОБЛ и соответствовали данным других авторов [9, 11].

Через 1 мес. лечения (3-й визит) в группе ТБ + ЛР регистрировали отчетливую тенденцию к повышению толерантности к ФН. Начиная с 3-го посещения, больные группы ТБ + ЛР проходили большее расстояние при проведении 6-МШТ, чем группы ЛР. Межгрупповая разница составила $17,2 \pm 8,4$ м ($p = 0,19$). Она достигла достоверной значимости после завершения курса ФР (6-й визит) и продолжала увеличиваться к 25-й неделе (9-й визит) восстановительного лечения: $53,7 \pm 9,4$ м и $70,4 \pm 10,2$ м, $p < 0,05$ соответственно, оставаясь существенной к концу 1-го года наблюдения (15-й визит; $50,4 \pm 9,5$ м, $p = 0,04$). Пройденная дистанция за период ФР (6-й визит, 92-й день) в группе ТБ + ЛР увеличилась на 48,3 %, в группе ЛР — на 19,0 %. Можно предпо-

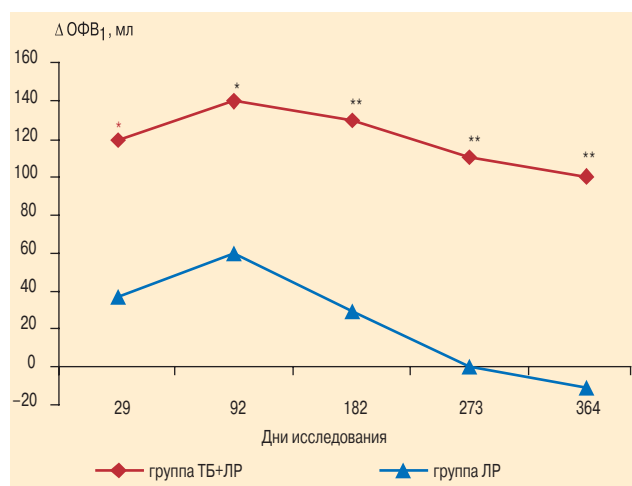


Рис. 2. Изменения ОФВ₁ по сравнению с исходными значениями в течение 1 года в исследуемых группах
Примечание: группа ТБ + ЛР — группа больных, где назначали сочетание тиотропия бромид и легочной реабилитации; группа ЛР — группа сравнения, где больным назначали легочную реабилитацию; * — различия между группами достоверны при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$.

жить, что ТБ повышал эффективность физической тренировки, что согласуется с данными ранее проведенных исследований. D.E. O'Donnell et al. [12] отмечали при длительном приеме ТБ увеличение время выполнения субмаксимальной нагрузки на велоэргометре на 41 %, а R. Casaburi et al. [9] — на тредмиле на 80 %. Отношение среднего значения пройденной дистанции в группе ТБ + ЛР к соответствующему показателю в группе ЛР выросло с 1,06 перед ФР (3-й визит, 29-й день) до 1,17 после курса ФР (6-й визит, 92-й день). Максимальная дистанция в группе ТБ + ЛР зарегистрирована после завершения реабилитационного лечения (6-й визит, 92-й день) — $363,5 \pm 20,1$ м (70,6 %_{долж.}) по сравнению с исходным значением $245,1 \pm 18,3$ м (47,9 %_{долж.}). Повышение толерантности к ФН, достигнутое в результате ФР, сохранялось в группе ТБ + ЛР последующие 6 месяцев. В группе ЛР отмечалось постепенное снижение величины дистанции. К концу 1-го года у больных, получавших Спирива, пройденное расстояние превышало исходный уровень на 24,6 % ($60,2 \pm 9,5$ м, $p = 0,03$) и на 19,8 % ($50,4 \pm 9,1$ м) соответствующий показатель группы сравнения. Динамика величины пройденной дистанции и падения насыщения кислородом капиллярной крови во время 6-МШТ в обеих группах на этапах наблюдения представлена на рис. 3.

В проведенном исследовании не было отмечено существенного улучшения одышки в до-реабилитационном периоде. Отчасти это могло быть связано с выраженной обструкцией дыхательных путей у больных, участвовавших в исследовании. Учитывая, что большинство пациентов вели малоподвижный образ жизни, ограничивая привычную функциональную активность из-за одышки или боязни ее и имели соответствующие патологические изменения скелетной мускулатуры, можно предположить, что достижение ощутимого облегчения диспноэ у них было

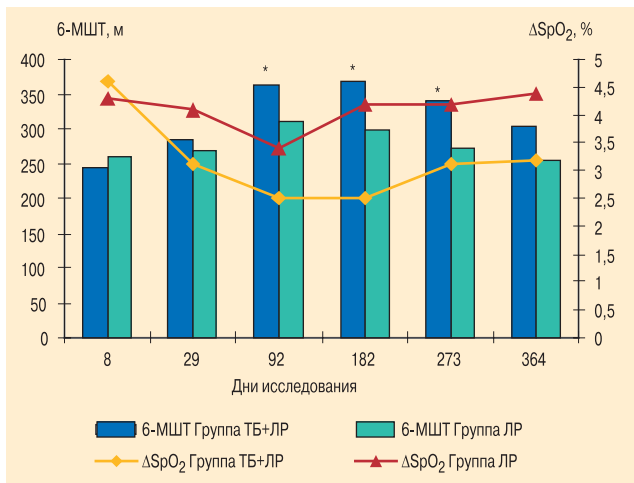


Рис. 3. Изменение расстояния и насыщения крови кислородом при проведении теста с 6-минутной ходьбой на этапах наблюдения. Примечание: 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест. ΔSpO_2 — изменение насыщения артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии в конце 6-МШТ.

возможно только в результате физической тренировки. У больных, принимавших Спирива, наблюдали тенденцию к улучшению по всем трем разделам ТИО и по общему количеству баллов, начиная с 3-го визита (29-й день) наблюдения. На 92-й день (6-й визит, после ФР) оно становилось статистически значимым — $1,72 \pm 0,23$ баллов; в группе ЛР — $0,91 \pm 0,21$ баллов, $p < 0,05$. Через 1 год лечения общая оценка по ТИО в группе ТБ + ЛР составляла $0,75 \pm 0,25$ баллов, в группе ЛР — $0,44$ баллов, $p < 0,05$. Межгрупповое различие общей оценки по ТИО становилось клинически значимыми к концу 3-го мес. после ФР (9-й визит) — $1,21 \pm 0,19$ баллов и сохранялось до конца 1-го года — $1,19 \pm 0,20$ баллов, $p < 0,05$ (рис. 4). Количество пациентов, достигших клинически значимого улучшения по общей оценке ТИО к концу 1-го года наблюдения, было больше в группе ТБ + ЛР (34 %), чем в группе сравнения (18 %), $p < 0,05$. Полученные данные указывали, что применение ТБ способствовало более эффективному и длительному облегчению одышки, достигнутому в результате ФР и подтверждалось уменьшением в группе ТБ + ЛР использования сальбутамола, при-

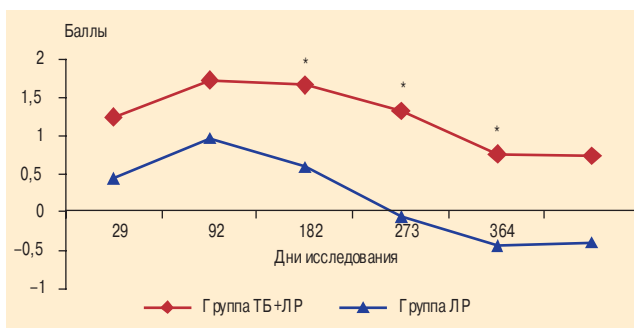


Рис. 4. Изменение выраженности диспноэ по общей оценке индекса транзиторной одышки в исследуемых группах за период наблюдения. Примечание: * — различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

меняемого в "режиме по требованию". Межгрупповая разница в среднем 1,0 доза сальбутамола в день была статистически значимой в 31 из 52 нед.

Каждое обострение ухудшает прогноз ХОБЛ, и с клинической точки зрения его можно рассматривать как фактор прогрессирования болезни. Как правило, оно сопровождается дополнительными расходами на медикаменты, увеличением незапланированных обращений за медицинской помощью. В проведенном исследовании количество пациентов, у которых возникло одно и более обострений (любой тяжести) в течение 1 года составило 43,5 % (20 больных) в группе ТБ + ЛР и 56,1 % (23 больных) — в группе ЛР, $p = 0,01$; число обострений на одного пациента за год 1,34 и 1,96, $p = 0,002$; число дней обострений на 1 пациента за год — 19,7 и 26,4 соответственно ($p = 0,01$). Количество пациентов, госпитализированных из-за обострения ХОБЛ в исследуемых группах, достоверно не отличалось. Анализ протоколов бюро МСЭ и анкетирования больных показал, что 7 больных (15,2 %) группы ТБ + ЛР вернулись к трудовой деятельности, в группе ЛР — 3 пациента (7,3 %). Таким образом, сочетание ТБ и ЛР приводило к сокращению числа обострений по сравнению с группой ЛР на 22,5 %, числа обострений на одного пациента в год — на 31,6 %, числа дней обострений на одного пациента в год — на 25,3 %, $p < 0,05$.

КЖ, связанное со здоровьем, оценивали по РВСГ. Общее КЖ, определяемое как исходное, составляло $45,14 \pm 1,36$ в группе ТБ + ЛР и $44,57 \pm 1,49$ в группе ЛР. За время лечения оно улучшалось в обеих группах, но на всех этапах наблюдения было ниже (т. е. лучше) в группе ТБ + ЛР. Общее КЖ отличалось от исходного во время 6 (сразу после ФР), 9 (3 мес. после ФР) и 12-го визитов (6 мес. после ФР) в группе ТБ + ЛР — на $-7,03 \pm 0,14$, $-5,41 \pm 0,14$ и $-4,09 \pm 0,14$; в группе ЛР — на $-3,42$, $-1,05$ и $-0,21$ соответственно, $p > 0,05$ (рис. 5). Разница между группой ТБ + ЛР и группой сравнения была статистически значимой к 9-му визиту: $-3,89 \pm 1,05$ ($p = 0,02$) и сох-

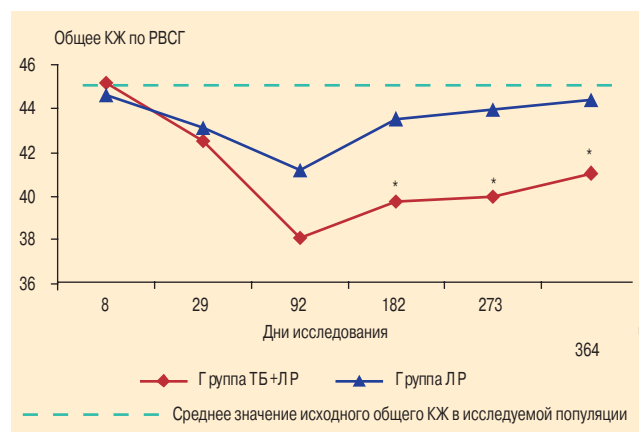


Рис. 5. Изменение средних значений общего КЖ, определяемого по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия", в исследуемых группах на этапах наблюдения. Примечание: * — различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

ранялась до конца 1-го года наблюдения $-3,31 \pm 0,14$ ($p = 0,04$). Количество пациентов, достигших клинически значимого улучшения КЖ к концу 1-го года исследования было больше в группе ТБ + ЛР (49 %), чем в группе ЛР (27 %), $p = 0,001$.

Таким образом, результаты исследования, проведенного в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике, демонстрировали эффективность и преимущества комбинации ЛР и ТБ у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени, признанных инвалидами II–III групп по данному заболеванию. Критериями эффективности явились улучшение легочной функции, повышение толерантности к ФН, клинически значимое облегчение одышки, снижение количества используемого в режиме "по требованию" сальбутамола, улучшение КЖ, более длительное (до 6 мес.) сохранение результатов реабилитационного лечения, по сравнению с группой, где применяли только ЛР.

Литература

1. Авдеев С.Н. Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные (по материалам 14-го конгресса Европейского респираторного общества, Глазго 2004). *Consilium Medicum* 2004; 10: 475–480.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
3. Павленко С.С., Павленко Н.С., Куделя Л.М. и др. Исследование эффективности лечения больных хронической обструктивной болезнью легких препаратом Спирива (тиотропия бромид) в Новосибирской области. *Пульмонология* 2005; 4: 92–96.
4. Физические методы лечения в пульмонологии / Клячкин Л.М., Малявин А.Г., Пономаренко Г.Н. и др. СПб.: СПб.; 1997.
5. Шмелев Е.И., Хмелькова М.А. Опыт применения М-холинолитика длительного действия тиотропия бромид (спирива) у больных хронической обструктивной болезнью легких 3-й стадии. *Тер. арх.* 2005; 12: 1–4.
6. British Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001; 56: 827–834.
7. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B. et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127 (3): 809–817.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2004. Available at: <http://www.goldcopd.org>. Accessed February 8, 2005
9. Jones P.W. Interpreting thresholds for clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 398–404.
10. O'Donnell D.E., Fluge T., Gercen F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
11. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2001; 172: 19–38.
12. Vinckin W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1-year treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.

Поступила 31.10.06

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-036.12-085.23

Н.А.Антипанова

Риск развития рака трахеи, бронхов, легкого у жителей крупного центра черной металлургии

Магнитогорский государственный университет

N.A.Antipanova

Risk of development of trachea, bronchi, and lung carcinomas at residents of a large ferrous metallurgy center

Summary

A retrospective epidemiological study of morbidity of trachea, bronchi, and lung neoplasms during 1995–2005 and their qualitative and quantitative analysis have been performed. A role of environmental pollution for structure and dynamics of morbidity of these malignancies was evaluated. As a result, the morbidity of trachea, bronchi, and lung malignancies in 1995–2005 was 246.19 ± 15.86 cases per 100,000 of Magnitogorsk population with a stable growing tendency ($R = 0.94$). The primary morbidity of trachea, bronchi, and lung carcinomas at this population was 59.02 ± 7.05 cases per a year per 100,000 of population and also tended to growth ($R^2 = 0.92$). There were high relative, probable, and attributive risks of occurrence of trachea, bronchi, and lung carcinomas ($RR = 1.18$; $RT = 0.84$; $RA = 0.96$). These risks were shown to be ecologically induced (80.9 % of the RR , $RA = 0.96$) due to air (formaldehyde, benzol, lead) and soil (nickel) carcinogens.

Резюме

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование злокачественных новообразований (ЗН) трахеи, бронхов, легких за 1995–2005 гг. Выполнен количественный и качественный анализ заболеваемости ЗН трахеи, бронхов, легкого. Оценена роль загрязнения окружающей среды в структуре и динамике онкологической заболеваемости ЗН трахеи, бронхов и легких. Заболеваемость ЗН трахеи, бронхов, легкого в 1995–2005 гг. составила $246,19 \pm 15,86$ случаев на 100 тыс. населения при стабильной тенденции к росту ($R = 0,94$). Первичная заболеваемость раком трахеи, бронхов, легкого населения г. Магнитогорска составила $59,02 \pm 7,05$ случаев в год на 100 тыс. населения с тенденцией к росту ($R^2 = 0,92$). Выявлен высокий относительный, вероятностный и атрибутивный риск развития рака трахеи, бронхов, легкого ($RR = 1,18$; $RT = 0,84$; $RA = 0,96$), показана его высокая экологическая обусловленность (80,9 % от уровня относительного риска, $RA = 0,96$). Высокий риск развития ЗН трахеи, бронхов, легкого определяют канцерогены атмосферного воздуха (формальдегид, бензол, свинец) и почвы (никель).

В последние годы в отечественных и зарубежных исследованиях по воздействию факторов окружающей среды на здоровье населения большое внимание уделяется оценке и характеристике риска, под которым понимается качественная, количественная оценка вероятности развития определенных изменений в состоянии здоровья людей в анализируемой популяции за конкретный период экспозиции. Рак легкого — ведущая причина смерти от онкологических заболеваний как среди мужчин, так и среди женщин. В целом 5-летняя выживаемость при раке легкого составляет 10–12 % [1]. На момент установления диагноза лишь у 10–15 % больных опухоль локализована в первичном очаге, более чем в 50 % случаев выявляют метастазы. Несмотря на радикальное хирургическое вмешательство, через 5 лет половина больных с локализованным раком умирают [2]. В данных условиях наиболее актуальным является вопрос профилактики онкологических заболеваний и их предупреждение.

В настоящее время нет устоявшегося мнения в том, какова доля факторов окружающей среды среди причин, вызывающих онкологические заболевания у человека. По данным различных авторов 60–90 % опухолевых заболеваний возникают под воздействи-

ем факторов окружающей среды. Подтверждением роли этих факторов являются географические различия в распространении рака, заболеваемость мигрирующего населения и различная частота рака в одном и том же месте в разное время [3]. По мнению экспертов Международного агентства изучения рака (МАИР) основную роль (до 80 %) в происхождении онкозаболеваний играют канцерогены и коканцерогены окружающей среды, главным образом химической природы, число которых превысило 4 млн, и каждый год к этому добавляются тысячи новых [4]. Во многих регионах РФ в условиях постоянного превышения предельно допустимых концентраций химических веществ в окружающей среде проживают многие миллионы людей [1].

В этой связи одной из задач нашего исследования являлось определение структуры, динамики и риска развития онкологической заболеваемости раком трахеи, бронхов и легкого у населения, проживающего в условиях развитой отрасли черной металлургии.

Материалы и методы

Эпидемиологическое исследование злокачественных новообразований (ЗН) трахеи, бронхов и легкого

проводилось ретроспективно за период с 1995 по 2005 гг. в соответствии с "Руководством по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти" X пересмотра. Количественный и качественный анализ заболеваемости ЗН трахеи, бронхов и легкого проводился в соответствии с методическими рекомендациями (МР) "Статистическая оценка особенностей распространения и динамики заболеваний злокачественными новообразованиями" [5] и применением подходов, рекомендуемых А.М.Большаковым (1997). Рассчитывались экстенсивные, интенсивные и стандартизованные показатели в соответствии с МР "Порядок деятельности санитарно-эпидемиологической службы по оценке состояния здоровья населения в связи с воздействием факторов окружающей среды" [6].

В качестве стандарта, в связи с невозможностью выделения относительно "чистой" территории, были взяты фоновые уровни ЗН рака трахеи, бронхов и легкого у экспонируемой городской популяции согласно МР МосМР 2.1.9.001-03. С целью выявления особенностей динамики и структуры ЗН трахеи, бронхов и легкого рассчитывались и анализировались показатели их роста, прироста [7].

Оценка роли факторов загрязнения окружающей среды в формировании особенностей динамики и структуры онкологической заболеваемости трахеи, бронхов и легкого и степени экологической обусловленности основывалась, учитывая рекомендации В.М.Прусакова, М.В.Прусаковой [8] и МР МосМР 2.1.9.001-03, прежде всего, на показателях дополнительных (AR_{ij}), относительных рисков (RR_{ij}), величин остаточного относительного риска ($RR_{ост}$), дельты RR_n , связанной с факторами загрязнения окружающей городской среды, прироста / снижения AR при изменении RR (дельта AR) [8]. Для оценки дельты RR от совокупности факторов загрязнения окружающей среды (дельта $RR_{заг}$) расчеты для целесообразности выполнялись с определения $AR_{заг}$, который вычислялся путем умножения концентрации вещества на процент прироста заболеваемости на единицу концентрации данного вещества.

Канцерогены в различных объектах окружающей среды и биологических средах были идентифицированы на основании ГН №1.1.029-95. Для оценки канцерогенного риска использовались два количественных параметра: фактор канцерогенного потенциала, или фактор наклона зависимости "доза—ответ" (CPF или SF), единичный риск (UR) для питьевой воды (UR_o) и атмосферного воздуха (UR_i) [9, 10].

Выявление эпидемиологических зависимостей конкретных идентифицированных нами канцерогенов в объектах городской среды с ЗН трахеи, бронхов и легкого реализовывалось посредством пошаговой регрессии, позволяющей анализировать как линейный, так и нелинейный характер изучаемых зависимостей, с получением определенных уравнений регрессии. Достоверность и адекватность полученных моделей оценивалась по множественному

коэффициенту корреляции ($R > 0,3$), коэффициенту детерминации (R^2), критерию Фишера ($F > F_{таб}$). Данные исследования были выполнены с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0*.

Результаты и их обсуждение

Исследование структуры, уровня и динамики распространенности ЗН трахеи, бронхов и легкого за период 1995–2005 гг. определило их 2-е ранговое место в общей структуре распространенности ЗН, что составило в среднем $246,19 \pm 15,86$ случаев рака трахеи, бронхов и легкого на 100 тыс. населения при стабильной тенденции к росту ($R = 0,94$; рис. 1).

Анализ первичной заболеваемости раком трахеи, бронхов и легкого населения г. Магнитогорска определил 1-е ранговое место данной нозологии при уровне среднегодового показателя $59,02 \pm 7,05$ на 100 тыс. населения, имеющего тенденцию к росту, описываемую полиномиальной кривой 4-го порядка с высокой достоверностью ($R^2 = 0,92$; рис. 2).

В структуре первичной онкологической заболеваемости рак трахеи, бронхов, легкого у женского населения города определил 6-е ранговое место

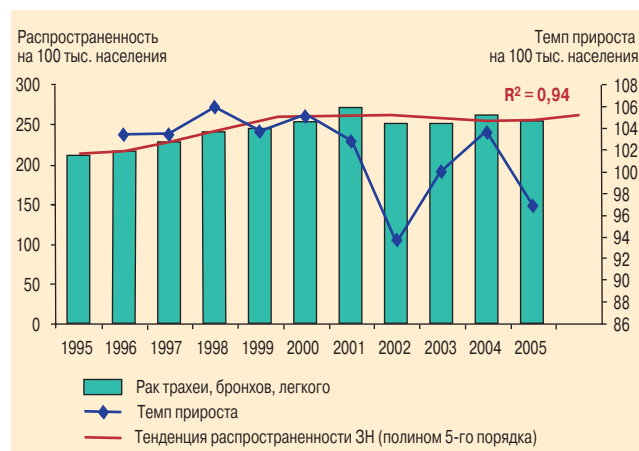


Рис. 1. Распространенность рака легких у населения г. Магнитогорска, 1995–2005 гг.



Рис. 2. Распространенность рака трахеи, бронхов, легкого на 100 тыс. населения г. Магнитогорска, 1995–2005 гг.

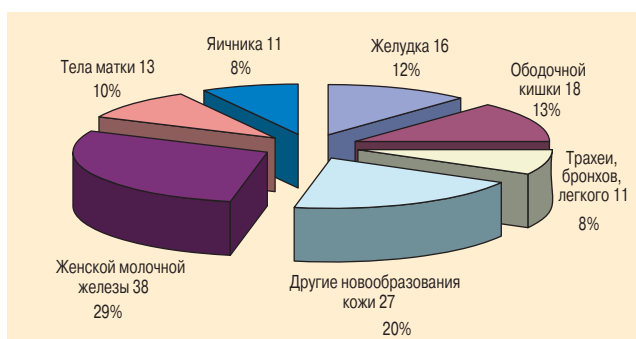


Рис. 3. Приоритетные локализации первичной онкологической заболеваемости у женского населения г. Магнитогорска, %

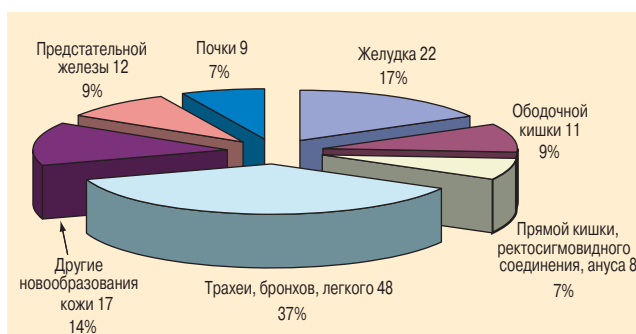


Рис. 4. Приоритетные локализации первичной онкологической заболеваемости у мужского населения г. Магнитогорска, %

(11 %), что в среднем за период исследования составило $11,19 \pm 2,9$ случаев на 100 тыс. населения; у мужского населения — 1-е ранговое место (48 %) при среднегодовом показателе — $47,83 \pm 5,76$ на 100 тыс. населения (рис. 3, 4).

Выявленные половые особенности ЗН трахеи, бронхов, легкого у женщин с преобладанием рака молочной железы, возможно, обусловлены характером воздействия канцерогенных и коканцерогенных факторов на женский организм, что по данным экспериментальных работ И.В.Федотовой [11] создает изменения гормонального фона женщины с преобладанием эструсового типа реакций над диэструсовым и в дальнейшем может являться начальным звеном в патогенезе развития опухолей, преобладающих в структуре их первичной заболеваемости гормонозависимых органов — молочных желез, матки, яичников.

Дальнейшее изучение относительного (RR), вероятностного (PR), атрибутивного (RA) рисков развития рака трахеи, бронхов, легкого определило его высокий риск развития и экологическую обусловленность ($RR = 1,18$; $RT = 0,84$; $RA = 0,96$; табл. 1).

При этом настораживает динамика роста показателей относительных рисков формирования рака трахеи, бронхов, легкого, описываемая достаточно простой полиномиальной кривой с высокой аппроксимацией ($R^2 = 0,97$), что дает возможность предположить определяющее влияние на развитие данной локализации опухоли комплекса факторов окружающей среды, которые обуславливают возникновение дополнительно 0,96 случаев рака трахеи, бронхов, легкого у населения, т. е. 80,9 % от уровня относительного риска. Среди данных факторов, кроме производственных, по данным многочисленных исследований значимыми являются воздействие автотранспорта и химического загрязнения жилых помещений, особенно табачным дымом, вызывающее до 90 % смертей от рака легкого [12].

Для доказательства этиологической значимости в распространенности рака трахеи, бронхов, легкого идентифицированных нами в объектах городской среды канцерогенов и модификаторов химического канцерогенеза были построены регрессионные математические модели с модифицированным выбором функций парных комбинаций переменных X и Y: *probit*, *log*, *sgrt* (квадратный корень), что позволило определить преобладающее значение в распространенности рака трахеи, бронхов, легкого у населения г. Магнитогорска таких канцерогенов, как никеля почвы ($p = 0,04$), формальдегида атмосферного воздуха ($p < 0,006$; табл. 2), в возникновении дополнительных атрибутивных рисков — свинца атмосферного воздуха ($p < 0,03$; табл. 3).

Полученные нами высокие показатели атрибутивного риска развития рака трахеи, бронхов, легкого от ингаляционного поступления канцерогенов (формальдегида, бензола, свинца) имели место и в работах ряда авторов [13–15].

Следовательно, высокая экологическая обусловленность риска развития новообразований бронхов, трахеи и легкого у населения, проживающего в условиях развитой отрасли черной металлургии, обуславливает необходимость проведения в системе городского социально-гигиенического мониторинга

Таблица 1
Риск развития первичной онкологической заболеваемости трахеи, бронхов, легкого на 100 тыс. населения г. Магнитогорска

Локализация опухоли	Среднегодовой уровень ЗН, $M \pm t$	РАНГ	Долевой вклад в общее число ЗН, %	Среднегодовой RR, $M \pm t$	РАНГ	Среднегодовой PR, $M \pm t$	РАНГ	Среднегодовой AR, $M \pm t$	РАНГ	ФОН на 100 тыс. населения
Рак трахеи, бронхов, легкого	$59,02 \pm 7,05$ ($p < 0,05$)	1	16,13	$1,183 \pm 0,075$ ($p < 0,05$)	24	$0,84 \pm 0,16$ ($p < 0,05$)	7	$0,957 \pm 0,538$ ($p < 0,05$)	17	50,103

Таблица 2

Регрессионные математические модели зависимости распространения рака трахеи, бронхов, легкого от содержания в объектах городской среды идентифицированных канцерогенов

$$Y = 229,01 + 12,4 \cdot X_1,$$

где

Y — распространенность рака трахеи, бронхов, легкого на 100 тыс. населения,

X1 — никель в почве, мг/кг

Никель										
R = 0,62; R ² = 0,38. Adjusted R ² = 0,31. F(1,9) = 5,57; p < 0,042. Std. Error of estimate: 15,52										
Beta	Std. Err of Beta	B	Std. Err of B	t (9)	p-level	Коэффициент скольжения	RR	RRост	Дельта RRзаг	Процент понижения
		229,01	8,47	27,04	6,26E-10					
						0,12	1,080	1,08	0,00	0,13
0,62	0,26	12,40	5,25	2,36	4,26E-02					

$$Y = 147,69 + 0,02 \cdot X_1 + 0,04 \cdot X_2 + 0,05 \cdot X_3 + 0,04 \cdot X_4,$$

где

Y — распространенность рака легких на 100 тыс. населения,

X1 — формальдегид в воздухе, мг/м³,

X2 — бензол воздуха, мг/м³

Формальдегид, бензол										
R = 0,86; R ² = 0,74. Adjusted R ² = 0,68. F(2,8) = 11,48; p < 0,0445. Std. Error of estimate: 10,65										
Beta	Std. Err of Beta	B	Std. Err of B	t (9)	p-level	Коэффициент скольжения	RR	RRост	Дельта RRзаг	Процент понижения
		211,15	20,66	10,22	7,22E-06					
1,19	0,32	0,02	0,01	3,75	5,63E-03	6,94	3784,11	14,36	1,00	99,62
0,44	0,32	693,82	497,99	1,39	2,01E-01					

следующих профилактических мероприятий для снижения онкологической опасности:

1. В перечень приоритетов обязательного контроля качества окружающей среды в рамках системы социально-гигиенического мониторинга включить бензол, формальдегид, свинец, никель.
2. Ввести эколого-гигиеническую аттестацию руководителей предприятий, являющихся источниками загрязнения окружающей среды канцерогенами и модификаторами химического канцерогенеза.
3. В практике жилищного строительства необходимо внедрение следующих архитектурных решений: исключение в планировке квартир замкнутых, непрветриваемых коридоров; проектирование на территориях до 10 км от существующих производств, домов малой этажности с учетом ориентации и конфигурации зданий; обеспечение организованного воздухообмена с централизованным или децентрализованным притоком наружного воздуха в жилые помещения.

4. Провести корректировку транспортной схемы города (увеличение числа дорог непрерывного движения при повышенной скорости; реконструкция автодорог; строительство автодорог, снимающих автотранспортные потоки селитебных территорий, в частности, строительство кольцевой дороги для транзитного транспорта).
5. Формировать у населения мотивацию здорового образа жизни, особенно необходимого в условиях сильного техногенного воздействия.
6. Создать специализированный медико-экологический центр, в деятельности которого должна использоваться "Концептуальная модель гигиенической оценки и оптимизации условий проживания и здоровья населения центра черной металлургии".
7. Принять постановление о возможности перераспределения средств экологического фонда на финансирование здравоохранительных мероприятий в зонах повышенного онкологического риска.

Таблица 3

Атрибутивный риск (AR) развития рака трахеи, бронхов, легкого от содержания канцерогенов в объектах окружающей среды города

$$Y = 16,15 + 65,88 \cdot x$$

где

Y — атрибутивный риск возможного развития данной формы ЗН на 100 тыс. населения,

X — концентрация свинца в атмосферном воздухе, мг/м³

R = 0,80; R ^ 2 = 0,64. Adjusted R ^ 2 = 0,61. F(1,9) = 16,339; p < 0,00292. Std. Error of estimate: 2,293									
Beta	Std. Err of Beta	B	Std. Err of B	t (9)	Коэффициент скольжения	RR	RRРост	Дельта RRзагр	Процент понижения
		16,15	1,80	8,97	592,93	5,92	0,16	0,97	97,23
0.80	0.20	65.88	16.30	4.04					

Литература

1. Ильницкий А. П. Экология и рак в условиях современной России // Экономика природопользования: Обзор. информ. ВИНТИ 1995; 3: 23–30.
2. Чаклин А. В. Злокачественные опухоли. В кн.: Вихерт А. М., Чаклин А. В. (ред.) Эпидемиология неинфекционных заболеваний. М.: Медицина; 1990. 142–195.
3. Стуконис М. К. Эпидемиология и профилактика рака. Вильнюс: Мокслас; 1984.
4. Худoley В. В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия. СПб: НИИ "Химия", СПб ГУ; 1999, С. 419.
5. Статистическая оценка особенностей распространения и динамики заболеваний злокачественными новообразованиями: Метод. рекомендации. М.: МЗ СССР; 1990.
6. Порядок деятельности санитарно-эпидемиологической службы по оценке состояния здоровья населения в связи с воздействием факторов окружающей среды. Утв. МЗ СССР 16.05.89. М.; 1989.
7. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: ООО "Изд-во ФОЛИАНТ"; 2003.
8. Прусаков В. М., Прусакова М. В. Анализ динамики риска заболеваний от воздействия факторов окружающей среды. Гиг. и сан. 2006; 1: 45–49
9. Применение факторов канцерогенного потенциала при оценке риска воздействия химических веществ. Метод. рекомендации. М.: Санэпидмедиа, ГУ НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина РАМН, ММА им. И.М. Сеченова, Центр Госсанэпиднадзора в г. Москве; 2003.
10. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Human health risk assessment from environmental chemicals: Руководство. М.; 2004.
11. Федотова И. В. Оценка риска и обоснование прогноза опасности отдаленных последствий для здоровья работающих крупного химического производства (на примере производства акриловых соединений): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
12. Всемирный день борьбы с курением. Новости, 13.31.2005. <http://www.ozery.info/?p=news&id=61>
13. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака. Вестн. РАМП 2001; 9: 214–227.
14. Кошкина В. С. Факторы канцерогенного риска и злокачественные новообразования в условиях техногенного влияния на популяцию. В кн.: Материалы Международного симпозиума "Приоритетные направления противораковой борьбы в России" 14–16 нояб. 2001 г. Екатеринбург; 2000. 63–65.
15. Rochat T., Gratadoux J. J., Gruss A. et al. Production of a heterologous nonheme catalase by lactobacillus casei: an efficient tool for removal of H₂O₂ and protection of lactobacillus bulgaricus from oxidative stress in milk. Appl. Environ. Microbiol. Aug; 72 (8): 5143–5149.

Поступила 02.11.06

© Антипанова Н.А., 2007

УДК 616.231/24-006.6-02:614.71

Оценка уровня контроля бронхиальной астмы в практике участкового терапевта

1 – МУЗ "Омская городская клиническая больница № 1 им. А.Н.Кабанова"

2 – НУЗ ОКБ ст. Омск-Пассажирский

N.V.Ovsyannikov, N.V.Bagisheva, L.V.Serdyuk, S.G.Suvorova, T.M.Sabakar

Evaluation of asthma control in primary care practice

Summary

Asthma control in clinical trials achieves 25 to 68 %; it is significantly lower in real-life clinical practice. This study was designed as a prospective open study for evaluating asthma control in 104 asthmatic adults in primary care settings of Omsk city. The efficacy of treatment has been assessed during 6 months using the validated Russian version of ACT questionnaire; score < 20 was considered as uncontrolled asthma, 20–24 as a good control, and 25 as the full control. The patients received budesonide (Benacort), beclomethasone dipropionate (Beclason ECO Ease Breathe), budesonide/formoterol (Symbicort), or fluticasone (Flixotide) as the basic therapy; 4 patients were treated with symptomatic therapy alone. Asthma control improved by 3 to 8 points in average while using inhaled steroids and by 1.25 points under the symptomatic treatment. Severe asthma patients failed to reach the control. Improvement in asthma control was similar for all basic medications. Abilities to further improvement in asthma control are thought to improve quality of management of asthma patients in primary care settings.

Резюме

Уровень контроля бронхиальной астмы (БА) в клинических исследованиях составляет 25–68 %, а в повседневной клинической практике существенно ниже. Целью настоящего исследования явилось изучение контроля БА у взрослых пациентов в результате лечения, проводимого врачами первичного звена г. Омска. Исследование имело проспективный открытый дизайн. Эффективность терапии оценивали с помощью валидизированной русскоязычной версии вопросника АСТ на протяжении 6 мес.: < 20 баллов — отсутствие контроля БА, 20–24 балла — хороший контроль, 25 баллов — полный контроль. В качестве базисной терапии пациенты получали будесонид (Бенакорт), бекламетазона дипропионат (Беклазон Эко Легкое Дыхание), будесонид / формотерол (Симбикорт) либо флутиказон (Фликсотид). Часть больных получала только симптоматическую терапию. Контроль БА за 6 мес. улучшился на 3–8 баллов при применении ИГКС и на 1,25 балла при симптоматической терапии. У больных тяжелой БА достигнуть контроля не удалось. Динамика контроля БА при использовании различных базисных препаратов не имела отличий. Резерв улучшения контроля БА заключается в повышении качества наблюдения больных врачами первичного звена здравоохранения.

Бронхиальная астма (БА), являясь глобальной проблемой, привлекает к себе огромное внимание исследователей на протяжении многих веков. Однако наиболее значимые успехи в познании этого заболевания достигнуты в последние десятилетия, что нашло отражение в докладах рабочей группы GINA (*Global Initiative for Asthma*) 1995 г., пересмотров 2002 и 2006 гг. [1, 2].

В этих документах даны определение и классификация БА, отражены современные взгляды на этиологию и патогенез заболевания, эпидемиологию БА, экономические потери общества, обусловленные этой патологией. Важнейшим вкладом в развитие практического здравоохранения явилась разработка принципов организации медицинской помощи больным БА и программы ведения больных [1, 3]. Несмотря на большое количество исследований в области иммунологии БА, функциональной диагностики, продолжает оставаться актуальной проблема несвоевременной постановки диагноза БА, что влечет за собой неуспех в терапии [4, 5].

По-прежнему множество исследований посвящено изучению различных медикаментозных средств и их комбинаций для лечения БА, режимов

дозирования, особенностей и преимуществ разнообразных средств доставки. Целью этих исследований является улучшение контроля над течением БА, а в идеале — достижение полного контроля [6–9]. Однако понятие контроля над заболеванием оказалось неоднозначным и многоплановым, выявило отсутствие единого высокочувствительного и высокоспецифичного показателя контроля, что привело к созданию многих систем оценки контроля БА, основанных на анализе клинико-анамнестических и клинико-функциональных показателей. Среди этих систем оценки контроля БА — критерии GINA и GOAL, вопросники ACQ (*Asthma Control Questionnaire*), RCP (*Royal College of Physicians*), *Rules of Two*, критерии по E.Bateman [10], *Asthma Control Test* [1, 11, 3]. Использование различных систем оценки контроля БА в разных исследованиях усложняет их восприятие и сравнение.

Тем не менее результаты большого количества хорошо организованных рандомизированных клинических исследований эффективности применения противоастматических препаратов демонстрируют недостаточный уровень контроля БА. Так, в исследовании GOAL [11] при использовании комбиниро-

ванного препарата сальметерола / флутиказона удалось добиться полного контроля БА в течение года у 25–50 % больных. Исследование CONCEPT показало, что терапия комбинированными препаратами сальметеролом / флутиказоном и формотеролом / будесонидом позволило достигнуть контроля симптомов БА у 51,8–68,5 % пациентов [12].

Изучение эффективности применения формотерола / будесонида (Симбикорта) в 120 центрах РФ за период 12–16 нед. показало уровень контроля у 34,89 % больных [9]. Терапия флутиказоном / сальметеролом (Серетид мультидиск 250 / 50 дважды в сут.) 18 пациентов контролируемой БА среднетяжелого течения в Томской области показала уровень контроля I–III по критериям *E.Bateman* у 88,9 % больных [7, 10], хотя уровень контроля III относится к "неконтролируемой БА", следовательно хороший контроль отмечался у меньшего процента больных. Таким образом, независимо от использованных критериев оценки уровня контроля БА в клинических исследованиях он составляет 25–68 %.

В повседневной клинической практике уровень контроля БА существенно ниже. Так, даже в странах Западной Европы с высокоразвитой системой здравоохранения он приближается к 5 %. В России "золотой стандарт" контроля над симптомами БА достигнут у 6,6 % больных, получавших базисную терапию, и 3,3 %, получавших только симптоматическую терапию [7].

К сожалению, большинство систем оценки контроля БА достаточно сложны, а в реальных условиях работы врача первичного звена здравоохранения в России неприемлемы из-за своей объемности, большого уровня затрат труда, времени на их проведение и сложности проведения анализа. Наиболее приемлема для использования врачом (участковый терапевт, врач общей врачебной практики), с нашей точки зрения, валидизированная русскоязычная версия вопросника АСТ (*Asthma Control Test*) [4], которая позволяет составить объективное представление об уровне контроля БА и помогает найти пути улучшения этого показателя.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня контроля БА у взрослых пациентов в результате проводимого лечения врачами первичного звена здравоохранения (участковые терапевты) г. Омска.

Материалы и методы

Исследование имело проспективный открытый дизайн. Подготовительный период составил 2 нед., во время которых было проведено дообследование пациентов с целью уточнения диагноза, определения степени тяжести БА, объема и эффективности проводившейся ранее терапии, коррекция режима дозирования препаратов (табл. 1). Во время подготовительного периода у пациентов проведена проверка

правильности выполнения ингаляций, при необходимости они обучены технике ингаляций из используемых средств доставки.

В исследовании приняли участие 8 участковых терапевтов из городских поликлиник г. Омска и 2 пульмонолога городского пульмонологического центра.

Оценка эффективности проводимой терапии производилась с помощью валидизированной русскоязычной версии вопросника АСТ (*Asthma Control Test*) [13] во время ежемесячных посещений пациентом врача для выписки льготных рецептов на протяжении 6 мес.

Пациенту предлагалось ответить на 5 вопросов:

1. Как часто за последние 4 нед. астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?
2. Как часто за последние 4 нед. вы отмечали у себя затруднение дыхания?
3. Как часто за последние 4 нед. вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы?
4. Как часто за последние 4 нед. Вы использовали быстродействующий ингалятор?
5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 нед.?

Ответы предусматривали оценку состояния по 5-балльной шкале (при максимальной сумме 25 баллов и минимальной — 5 баллов). Результат менее 20 баллов свидетельствовал об отсутствии контроля БА,

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

		Абс. число	%
Количество больных	104	100	
Средний возраст	53,54 ± 1,6	–	
Социальный статус	рабочие	19	18,2
	служащие	29	27,9
	пенсионеры	46	44,2
	неработающие	10	9,6
	из них инвалиды	35	33,7
Наличие профвредностей	8	7,7	
Длительность заболевания по анамнезу	13,04 ± 2,07	–	
Длительность заболевания по медицинской документации	10,04 ± 1,68	–	
Степень тяжести БА	легкая	7	6,7
	среднетяжелая	82	78,8
	тяжелая	15	14,4
ИБС	27	25,9	
Артериальная гипертензия	I	9	8,7
	II	37	35,6
	III	7	6,7
Предшествующая терапия	получали всего	96	92,3
	получали постоянно	74	71,1
	получали во время обострений	22	21,2

Таблица 2
Характеристика больных по отдельным группам

Показатели	Будесонид	Бекламетазон	Симбикорт	Флутиказон	Симптоматические препараты
Количество больных	54	29	13	4	4
Возраст, лет	61,72 ± 1,9	53,0 ± 1,8	61,46 ± 3,1	48,5 ± 4,21	43,0 ± 5,0
Пол, м / ж	16 / 38	7 / 22	2 / 11	0 / 4	2 / 2
Длительность заболевания по анамнезу	12,13 ± 1,3	12,25 ± 2,07	12,38 ± 1,8	21,25 ± 4,27	7,25 ± 3,5
Длительность заболевания по медицинской документации	9,22 ± 0,99	7,05 ± 1,7	11,23 ± 1,67	16,25 ± 3,75	6,25 ± 3,4

20–24 балла — о хорошем контроле, 25 баллов — полный контроль БА.

Во время этих визитов постоянно контролировалась техника выполнения пациентом ингаляций и соблюдение рекомендованного режима дозирования.

Критерии включения в исследование:

- БА легкого персистирующего, среднетяжелого и тяжелого течения, подтвержденная данными предшествующего обследования;
- возраст от 18 до 65 лет;
- наличие ежедневных симптомов БА.

Критерии исключения из исследования:

- длительный прием системных глюкокортикостероидов (сГКС);
- наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рака легкого, выраженной сердечной, почечной, печеночной недостаточности;
- непереносимость ингаляционных глюкокортикостероидных гормонов (иГКС);
- беременность или кормление грудью.

Во время проведения исследования разрешался прием β_2 -агонистов короткого действия, М-холинолитиков, лекарств для лечения сопутствующей патологии. Запрещался прием теофиллинов, сГКС, β -адреноблокаторов. Комбинированные препараты β_2 -агонистов длительного действия и иГКС назначались только в виде монотерапии.

Исключение из исследования предусматривалось при:

- отказе больного от участия в любом из этапов;
- ухудшении состояния, требующее госпитализации;
- развитии серьезных побочных явлений и сопутствующих заболеваний.

В качестве базисной терапии одна группа пациентов получала будесонид (Бенакорт), 2-я — бекламетазона дипропионат (Беклазон Эко Легкое Дыха-

ние), 3-я — комбинированный препарат будесонид / формотерол (Симбикорт 160 / 4,5), четвертая — флутиказон (Фликсотид), 5-я группа получала только симптоматическую терапию (табл. 2).

В группах, получавших будесонид, бекламетазон, будесонид / формотерол преобладали лица в возрасте около 60 лет, флутиказон — 48,5 лет, только симптоматические препараты — 43 лет, примерно в 2 раза больше было женщин, чем мужчин, длительность заболевания более 7 лет.

В группах исследования преобладали больные со среднетяжелой БА (табл. 3).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Biostat* и *Excel*. Данные представлены как $mean \pm SD$. Достоверность различий внутри одной группы определялась с помощью парного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Дозы иГКС, которые получали пациенты, представлены в табл. 4 и соответствуют рекомендациям GINA 2002 [6]. Дозы симптоматических препаратов плохо поддавались учету.

Анализ изменения уровня контроля БА за 6 мес. тщательного наблюдения больных БА участковыми терапевтами (табл. 5) демонстрирует повышение его на 3–8 баллов при применении иГКС и всего на 1,25 балла при симптоматической терапии. При этом хороший уровень контроля достигнут в группах будесонида (Бенакорта), бекламетазона (Беклазон Эко Легкое Дыхание) и симптоматических препаратов у больных легкой БА, будесонида (Бенакорта) и флутиказона (Фликсотид) у больных среднетяжелой БА. У больных тяжелой БА достигнуть контроль над БА не удалось (табл. 6).

Таблица 3
Распределение пациентов по степеням тяжести БА в группах

Степень тяжести	Бенакорт		Бекламетазон		Симбикорт		Фликсотид		Симптоматические препараты	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Легкая	2	2	–	3	–	–	–	–	–	1
Среднетяжелая	14	34	5	13	2	9	2	2	2	1
Тяжелая	–	2	2	6	–	2	–	2	–	–

Бенакорт®

Будесонид

ПУЛЬМОМЕД®



Ингаляционный глюкокортикостероид для лечения обострений и базисной терапии бронхиальной астмы

Порошок для ингаляций в ингаляторе Циклохалер®



- Полный контроль БА
- Мощное местное противовоспалительное действие
- Уменьшение бронхиальной гиперреактивности, быстрое улучшение легочной функции, снижение потребности в бронходилататорах
- Возможность однократного приема в сутки
- Уменьшение дозы таблетированных ГКС или полная их отмена
- Отсутствие системного воздействия*
- Улучшение качества жизни пациентов

* в рекомендуемых дозах

Показания к применению

- БА различной степени тяжести
- ХОБЛ
- Другие заболевания, сопровождающиеся обструкцией дыхательных путей

Бенакорт® быстро улучшает и нормализует бронхиальную проходимость.

Бенакорт® существенно увеличивает число дней без респираторных симптомов и улучшает качество жизни.

Бенакорт® характеризуется минимальным системным воздействием.

Р №002275/01-2003

Лекарственная форма: Порошок для ингаляций дозированный, 200 мкг/доза, 100 или 200 доз в ингаляторе Циклохалер®.

Состав: Будесонид, натрия бензоат.

Фармакологическое действие: Оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие. Повышает продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, тормозит синтез арахидоновой кислоты и продуктов ее метаболизма, циклических эндоперекисей и простагландинов. Предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительную экссудацию и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает интенсивность процессов инфильтрации и грануляции, образование субстанции хемотаксиса (что объясняет эффективность при "поздних" реакциях аллергии), тормозит высвобождение из тучных клеток медиаторов воспаления ("немедленная" аллергическая реакция). Увеличивает количество активных бета-адренорецепторов, устраняя их десенситизацию (восстанавливает реакцию больного на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения), уменьшает отек слизистой бронхов, продукцию слизи. Улучшает мукоцилиарный транспорт. Хорошо переносится при длительном лечении, не обладает минералокортикостероидной активностью, практически не оказывает резорбтивного действия.

Показания к применению: В качестве базисного противовоспалительного средства при различных формах и степенях тяжести бронхиальной астмы (в т.ч. гормонозависимой - для снижения дозы пероральных ГКС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при различной выраженности обструкции дыхательных путей.

Противопоказания: Повышенная чувствительность и индивидуальная непереносимость препарата.

Способ применения и дозы: Ингаляционно. Суточная доза подбирается индивидуально с учетом тяжести течения бронхиальной астмы и поддерживающей дозы таблетированных ГКС. В качестве начальной суточной дозы рекомендуется 2-8 разовых доз препарата в сутки (400 - 1600 мкг будесонида). Для поддерживающего лечения обычно достаточно 1-4 разовых доз в сутки (200 - 800 мкг будесонида). В период обострения бронхиальной астмы дозу Бенакорта следует увеличить до 4 - 8 доз в сутки. Максимальная суточная доза препарата составляет 2000 мкг/сутки. Суточную дозу ингалируют в 2-4 приема. Длительность курса лечения до 3-12 месяцев, в зависимости от тяжести астмы. В тех случаях, когда больной получает ГКС внутрь, переходить на лечение Бенакортом следует в стабильной фазе заболевания. Вначале необходимо сочетать ингаляции будесонида с продолжением приема кортикостероидных препаратов внутрь в течение 14 - 20 дней. Вслед за этим производят постепенное снижение дозы препаратов, принимаемых внутрь, вплоть до полной их отмены, если это возможно. Предварительная ингаляция бета-2 адронимиметиков (сальбутамол) расширяет бронхи и улучшает поступление будесонида в дыхательные пути, усиливая его терапевтический эффект.

Побочное действие: Охриплость голоса, кашель, возникающие в результате оседания препарата в ротоглотке. Редко раздражение слизистых оболочек глотки и полости рта, кандидоз.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Бенакорт хорошо сочетается с бета-2 адронимиметиками, хромоглициевой кислотой или недокромилом натрия, метилксантинами и ипротропия бромидом.

Особые указания: При остром, тяжелом приступе астмы (астматический статус) препарат не является средством "скорой помощи". Следует строго соблюдать инструкцию по применению ингалятора Циклохалер®. После ингаляции рекомендуется задерживать дыхание на 10 секунд. Наличие в составе препарата натрия бензоата снижает риск развития кандидоза верхних дыхательных путей.

Закрытое Акционерное Общество "Ппульмомед"

119071 Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 3, помещения 31-39

телефон (495) 954 6050, факс (495) 952 4922

pp@pulmomod.ru, www.pulmomod.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Таблица 4

Дозы препаратов, применяемые при лечении пациентов

Степень тяжести / доза препарата	Будесонид	Беклометазон	Симбикорт	Фликсотид	Симптоматические препараты
Легкая	400	500	–	–	–
Среднетяжелая	1 000–1 200	1 000	640	1 000	–
Тяжелая	1 600–1 800	1 500	640	1 000	–

Таблица 5

Уровень контроля БА по группам

Показатели	Будесонид	Бекламетазон	Симбикорт	Флутиказон	Симптоматические препараты
Тест контроля над астмой (АСТ)					
начало-наблюдения	13,75 ± 0,7	13,35 ± 1,5	9,08 ± 1,03	12,5 ± 1,5	15,0 ± 0,6
окончание наблюдения	18,69 ± 0,7*	16,46 ± 1,5*	15,53 ± 1,03*	20,75 ± 1,5*	16,25 ± 0,6**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p > 0,05$.

Таблица 6

Уровень контроля БА по АСТ по степени тяжести

Степень тяжести	Будесонид		Бекламетазон		Симбикорт		Флутиказон		Симптоматические препараты	
	УКн	УКк	УКн	УКк	УКн	УКк	УКн	УКк	УКн	УКк
Легкая	16	22,75	19	21,3	–	–	–	–	20	24
Среднетяжелая	15,29	21,47	13,8	17,6	12,38	15,36	17,5	22,5	12	13,37
Тяжелая	10	17,5	10,4	12,5	9,5	16,5	12,5	19,0	–	–

При оценке динамики уровня контроля БА за период 6-месячного тщательного ведения больных участковыми терапевтами прослеживается тенденция существенного улучшения контроля во всех группах, независимо от стоимости терапии (см. рисунок).

Выводы

1. Валидизированная русскоязычная версия вопроса АСТ является удобным и эффективным

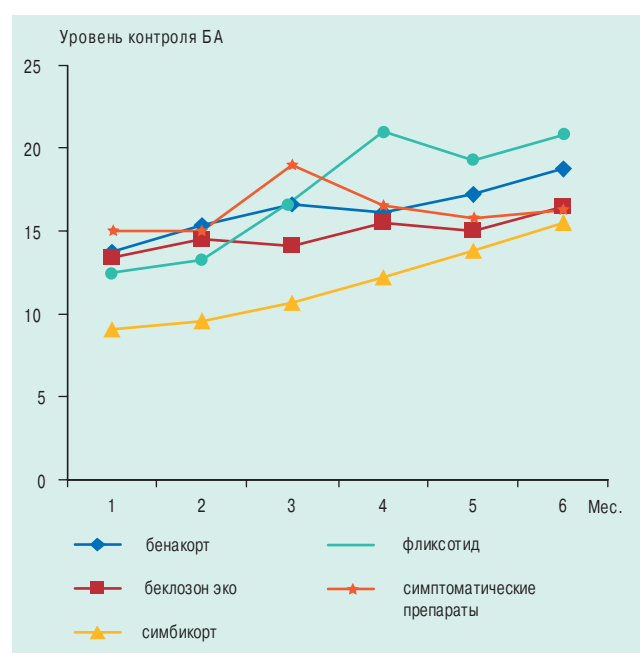


Рисунок. Уровень контроля БА

инструментом изучения уровня контроля БА на этапе первичного звена здравоохранения.

2. В группе, получавшей только симптоматическую терапию, улучшение контроля БА не достигнуто.
3. Динамика улучшения контроля БА в группах пациентов, получавших различные ИГКС и комбинированный препарат Симбикорт, практически мало отличается, при этом стоимость терапии существенно не влияет на динамику уровня контроля БА.
4. Во всех группах, получавших базисную терапию, за 6 мес. в результате тщательного контроля со стороны участкового терапевта удалось добиться улучшения уровня контроля БА до уровня хорошо контролируемой.
5. Резерв повышения уровня контроля БА заключается в улучшении качества наблюдения больных врачами первичного звена здравоохранения.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: 2002.
2. Wan Cheng Tan (ред.) Карманное руководство по профилактике и лечению бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2005.
3. Мищенко О.В., Павлов В.В., Куцаев В.И. Новые подходы к оценке фармакотерапии больных бронхиальной астмой в Самарской области. Пульмонология 2005; 5: 108–113.
4. Белевский А.С. По следам публикации. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2005; 2 (17): 40.
5. Голевцова З.Ш., Багшова Н.В., Овсянников Н.В. Диагностическая ценность и информативность клиничес-

- ких и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы. Пульмонология 2005; 1: 48–52.
6. Авдеев С.Н. Роль комбинированного использования β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме. Пульмонология 2003. 2: 117–123.
 7. Ленская Л.Г., Огородова Л.М., Малаховская М.В., Кобякова О.С. Анализ прямых медицинских затрат на лечение бронхиальной астмы в Томской области. Пульмонология 2004; 4: 37–43.
 8. Суточникова О.А., Черняк А.В., Дмитриев Е.В., Чучалин А.Г. Противовоспалительная эффективность отечественного ингаляционного кортикостероида Будесонида. Пульмонология 1995; 3: 46–49.
 9. Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. Эффективность Симбикорта в реальной клинической практике: результаты Российского национального исследования. Пульмонология 2006; 2: 60–66.
 10. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. Eur. Respir. J. 2001; 17: 589–595.
 11. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. 170 (8): 836–844.
 12. FitzGerald J.M., Boulet L.P., Follows R.M.A. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol / fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol / budesonid in adults with persistent asthma. Clin. Ther. 2005; 27 (4): 393–406.
 13. Бельтюков Е.К. Локальная программа помощи больным бронхиальной астмой: организационные, эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты (Пособие для врачей и организаторов здравоохранения). М.; 2003.

Поступила 11.01.07
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.248-036.8

Уважаемые коллеги!

В соответствии с планом мероприятий Минздравсоцразвития РФ НИИ физико-химической медицины и Московское общество гемафереза 23–24 мая 2007 г. проводят 15-ю ежегодную конференцию "Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии".

Основные темы конференции:

- ♦ клинические основы трансфузиологии;
- ♦ теория и практика гемафереза;
- ♦ сорбционные методы лечения;
- ♦ трансфузиологическая гемокоррекция и аутогемотрансфузия;
- ♦ физико-химическая гемокоррекция и гемофильтрация.

Конференция состоится в НИИ физико-химической медицины Росздрава по адресу: г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а. Проезд: м. Фрунзенская.

Начало работы конференции в 10:00. Начало регистрации — 23 мая 2007 г. в 8:30.

Телефоны для справок: 246-4401, 246-4409, 246-9165.

Заявки на гостиницу подавать до 15 апреля по телефону 246-4401.

Во время конференции пройдет выставка медицинского оборудования и литературы.

освобождает от симптомов и предотвращает обострения астмы



Инструкция по применению препарата СЕРЕТИД

П №01630/01 10.03.2004 (Мультидиск)

П №015957/01-2000 26.10.2004 (DAM)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дозированный аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 120 доз. Мультидиск (дозированный порошок для ингаляций) 50/100 мкг/доза, 50/250 мкг/доза, 50/500 мкг/доза, 40 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующее вещество: сальметерол пролонг, флутиказон пролонг. Вспомогательные вещества: 1,1,1,3-тетрагидро-2Н-пирол-2-он (ДАП), лантезы манноидат (Мультидиск).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонг, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает возникновение симптомов, флутиказон пролонг улучшает легочную функцию и предотвращает обострения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Бронхиальная астма, сопровождающаяся обструкцией дыхательных путей (включая бронхоспастическую астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных кортикостероидов (ИКС).

Серетид показан пациентам, получающим адекватные поддерживающие дозы агонистов бета-2-адринергических длительного действия и ИКС; пациентам, у которых сохраняется симптомы на фоне терапии ИКС; пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и нуждающимся в ИКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Серетид предназначен только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта препарат следует применять регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Менять дозу препарата можно только по рекомендации врача. Конкретному пациенту следует назначить такой ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пролонга, соответствующую тяжести его болезни. Если у пациента не удается добиться контроля болезни с помощью ингалятора ИКС, переход на терапию комбинированным препаратом Серетид, содержащим эквивалентную дозу флутиказона, может привести к улучшению контроля бронхиальной астмы; переход на терапию Серетидом может позволить снизить дозу ингаляционного кортикостероида без потери контроля бронхиальной астмы. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. Дозированный аэрозольный ингалятор.** Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Дети 4-11 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендованная доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 150 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. **Мультидиск:** Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-11 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): максимальная рекомендованная доза составляет одну ингаляцию 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Данных о применении Серетид Мультидиска у детей младше 4-х лет нет. Особые группы пациентов: нет необходимости снижать дозу Серетид у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонг, поэтому следует ожидать, что он может вызывать побочные эффекты, характерные для указанных компонентов. Нет данных о том, что на селективное применение вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возможно: тахикардия, сердцебиение, головная боль, онемение пальцев и конечностей, дрожь, раздражение слизистой оболочки рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм (в случае его возникновения следует немедленно прекратить прием короткодействующего ингаляционного бронходилататора, принять Серетид и при наличии показаний вызвать амбулаторную помощь). **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид предназначен для длительного лечения бронхиальной астмы, а не для купирования приступов. Пациентам нужно предупредить о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Не следует ожидать обострения при бронхиальной астме только после прекращения лечения Серетидом: дозу препарата следует снижать постепенно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тахикардией, аритмией и ишемическими заболеваниями. Возможные системные эффекты включают снижение функции щитовидной железы, задержку роста у детей, гипотерию, глаукому. Ввиду возможности угнетения надпочечников, пациентам, получающим с гипотерию кортикостероидов на ингаляционном препарате Серетидом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию щитовидной железы. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные кортикостероиды в течение длительного времени. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременным и кормящим женщинам, как и любым пациентам, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для пациента превышает любой возможный риск для плода или ребенка.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Дата выпуска рекламного материала: август 2004

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТамбосСинтКлиен Трейдвек" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 80, факс (495) 777 89 01

Е.В. Орлова¹, В.С. Орлова², В.Я. Гергерт³

Применение нуклеотидного биокорректора из дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae* в комбинированной терапии туберкулеза

1 – ГУ ГНЦ РАМН, г. Москва

2 – Российский университет дружбы народов, г. Москва

3 – ЦНИИТ РАМН, г. Москва

E.V. Orlova, V.S. Orlova, V.Ya. Gergert

Efficacy of nucleotide biocorrector derived from baking yeast of the *Saccharomyces cerevisiae* genus in patients with lung tuberculosis

Summary

There is information on efficacy of immunostimulating agents as a part of therapy of lung tuberculosis. Nucleotide biocorrector is a mixture of nucleotides and nucleosides derived from baking yeast of the *Saccharomyces cerevisiae* genus and presenting wide immunomodulating properties. The aim of this study was to investigate efficacy of this agent along with combined chemotherapy in 52 patients with destructive lung tuberculosis. Of them, 27 patients were treated with nucleotide biocorrector (3 g per day orally during 1 month) and conventional chemotherapeutic medication (the study group) and 25 patients (the control group) received equal chemotherapy alone. All the patients were MBT-positive. Immunological examination (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, and CD20+ lymphocytes and their functional activity, anti-MBT-antibodies) was done before and 1 month after starting the treatment; clinical, radiological and laboratory investigations were performed at the same time and additionally in 3 month. Addition of biocorrector to the standard chemotherapy of lung tuberculosis allowed faster normalization of CD3+, CD4+ and CD8+ lymphocytes, enhanced functional activity of T-cell immunity and increased number of CD20+ B-lymphocytes. Moreover, this therapy has facilitated resolution of lung infiltration, eradication of MBT and recovery of tuberculous cavities by the 3rd month of the treatment. Tolerability of biocorrector was good.

Резюме

Имеются данные о целесообразности включения в комплексную терапию туберкулеза иммуностимулирующих препаратов. Нуклеотидный биокорректор является смесью нуклеотидов и нуклеозидов, выделенных из хлебопекарных дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae*, и обладает широким спектром иммуномодулирующей активности. Целью исследования явилось изучение его эффективности в комбинированной химиотерапии 52 больных деструктивным туберкулезом легких, из которых 27 больных получали нуклеотидный биокорректор наряду с химиотерапией (основная группа), а 25 больных, получавших только химиотерапию, составили контрольную группу. Все больные выделяли микобактерии туберкулеза с мокротой. Иммунологическое обследование больных (лимфоциты CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD20+, их функциональная активность, уровень противотуберкулезных антител) проводилось до и через 1 мес. после начала лечения, клинико-рентгенологические и лабораторные показатели определялись в те же сроки и еще через 3 мес. Все больные получали одинаковую стандартную химиотерапию, кроме того, больные основной группы в течение 1-го месяца получали биокорректор 3 г/сут. перорально. На фоне лечения биокорректором быстрее нормализовалось содержание лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+, повысились функциональная активность Т-клеточного звена иммунитета и содержание В-лимфоцитов CD20+. Назначение биокорректора способствовало разрешению инфильтрации, прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада к 3-му месяцу лечения. Переносимость биокорректора была хорошей.

По данным ВОЗ (<http://www.int>) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), которая, как известно, способна проникать внутрь макрофагальной клетки [1–3] и вызывать в последующем различные формы туберкулеза [4, 5], входит в десятку наиболее опасных бактериальных инфекций [6].

Имеются данные о целесообразности включения в комплексную терапию туберкулеза иммуностимулирующих препаратов и антиоксидантов [7] на фоне применения стандартной схемы противотуберкулезной терапии.

Нуклеотидный биокорректор, имеющий европейский патент W096/38353, российский патент № 2128218 и зарегистрированный как лекарствен-

ная форма согласно закону РФ "О лекарственных препаратах" в качестве иммуностимулирующего средства (код АТС-[L03AX]), является смесью нуклеотидов и нуклеозидов, выделенных из хлебопекарных дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae*. Проведенные доклинические испытания показали, что нуклеотидный биокорректор обладает широким спектром иммуномодулирующего воздействия на гуморальный и клеточный иммунитет. В комплексном лечении больных туберкулезом легких биокорректор ранее не применялся.

Целью исследования явилось изучение эффективности нуклеотидного биокорректора в процессе комбинированной химиотерапии укороченной дли-

тельности больных деструктивным туберкулезом легких как патогенетического средства иммуномодулирующего характера.

Материалы и методы

В исследование были включены больные деструктивным туберкулезом легких в возрасте от 20 до 50 лет. Всего было обследовано 52 больных, из которых 27 больных составили основную группу, получавшую с комплексной химиотерапией нуклеотидный биокорректор. 25 больных, получавших только химиотерапию, были отнесены к контрольной группе. Основная и контрольная группы формировались слепым методом, что позволило сформировать сопоставимые группы и объективно оценить полученные результаты. Иммунологические показатели больных сравнивали с таковыми группы здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Среди 27 больных основной группы, получавших нуклеотидный биокорректор в сочетании с комбинированной противотуберкулезной химиотерапией, были 18 мужчин и 9 женщин. В возрасте до 30 лет было 8, а в возрасте от 30 до 50 лет — 19 больных. Диссеминированный туберкулез был у 5, инфильтративный — у 11, казеозная пневмония — у 5, кавернозный туберкулез — у 4 и фиброзно-кавернозный — у 2 больных. У всех 27 больных было установлено выделение МБТ в мокроте как методом микроскопии мазка, так и при посеве на питательные среды. При поступлении в стационар у всех 27 больных основной группы выявлялся синдром интоксикации, характеризующийся повышением температуры тела до фебрильных цифр, слабостью, потливостью. Выявлялись воспалительные изменения в периферической крови; лейкоцитоз в пределах 8–10 тыс., сдвиг формулы влево, ускоренное СОЭ до 30–50 мм в час, у 14 больных была лимфопения менее 15 %. У всех больных выявлялись бронхо-легочные симптомы заболевания: кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты, одышка при физической нагрузке, у 7 больных было кровохарканье. При рентгено-томографическом исследовании у 5 больных инфильтративные изменения в легких ограничивались 1-2 сегментами, у 15 — 1-2 долями и у 7 — инфильтративные изменения локализовались в 3 и более долях легких. У 10 больных было двустороннее поражение легких. У всех 27 больных имелись деструктивные изменения в легких по типу формирующихся и сформированных каверн.

Среди 25 больных контрольной группы сравнения, лечившихся только противотуберкулезными препаратами, мужчин было 19, женщин — 6. В возрасте от 20 до 30 лет было 7 пациентов; а в возрасте 30–50 — 18. Диссеминированный туберкулез был у 4 больных, инфильтративный — у 11, казеозная пневмония — у 4, кавернозный туберкулез — у 3 и фиброзно-кавернозный туберкулез — у 3 больных.

По всем клинко-рентгенологическим и лабораторным параметрам контрольная группа практически не отличалась от основной. Все 25 больных выделяли МБТ. У всех больных были деструктивные изменения в легких с кавернами, также в основном формирующегося и сформированного характера.

Согласно утвержденной программе кроме клинко-рентгенологических и лабораторных обследований больных основной и контрольной групп также проводилось иммунологическое исследование, включающее определение количества CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD20+ лимфоцитов, их функциональной активности в РБТ с ФГА и туберкулином и уровень противотуберкулезных антител методом ИФА.

Иммунологическое обследование больных основной и контрольной групп проводилось до лечения и через 1 мес. лечения. Оценка клинко-рентгенологических и лабораторных параметров изучалось в те же сроки и еще через 3 мес. в конце стационарного этапа лечения.

Все больные основной и контрольной групп получали одинаковую стандартную химиотерапию 4 противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин или этамбутол).

При получении данных о лекарственной устойчивости МБТ к основным препаратам схема лечения изменялась, и назначались резервные лекарства (канамицин, амикацин, протионамид, таривид). Соотношение больных, у которых была выявлена лекарственная устойчивость к основным препаратам и получавших в этом случае резервные препараты, было примерно одинаково. В основной группе на резервную схему перешло 8, а в контрольной — 7 больных.

В соответствии с программой исследования больные основной группы в процессе проведения комбинированной химиотерапии в течение 1-го мес. (30 дней) получали биокорректор в виде таблеток по 0,5 г. Суточная доза составляла 3 г. Препарат назначался по 2 таблетки / 1,0 г 3 раза в день после еды перорально.

Результаты иммунологического исследования

У большинства больных основной группы, получавших в комбинированной химиотерапии биокорректор, содержание CD3+ лимфоцитов или общих Т-лимфоцитов было заметно меньше, чем в группе здоровых лиц. После лечения в 31,8 % случаев (у 9 из 27 человек) произошло повышение исходно сниженных показателей количества CD3+ клеток с $56,7 \pm 1,4$ % до $69,5 \pm 2,1$ % ($p < 0,05$). В контрольной группе больных, лечившихся только химиопрепаратами, повышение количества CD3+ лимфоцитов отмечалось только в 12 % случаев (у 3 из 25 больных; $p \geq 0,05$).

До начала лечения у большинства больных основной и контрольной группы в среднем исходное количество Т-хелперов CD4+ находилось в пределах физиологической нормы, т. е. не наблюдалось активации этой важнейшей субпопуляции лимфоцитов. Через месяц от начала терапии в основной группе в 32 % случаев отмечалось заметное повышение количества хелперов CD4+ в среднем с $38,3 \pm 1,8$ % до $56,2 \pm 2,6$ % ($p < 0,05$). В контрольной группе эти изменения были выявлены только в 12 % случаев (у 3 из 25 больных; $p \geq 0,05$).

У большинства больных туберкулезом в активной фазе основной и контрольной групп существенных изменений в количественном составе цитотоксических лимфоцитов / Т-супрессоров CD8+ не было. В основной и в контрольной группах в среднем через 1 мес. от начала лечения отрицательной динамики в содержании цитотоксических лимфоцитов / Т-супрессоров CD8 также не выявлено. Следует отметить только некоторое снижение процентного числа CD8+ клеток с 31,3 % до 22,1 % у трети больных основной группы, по-видимому, на фоне выраженной стимуляции и увеличения содержания Т-хелперов CD4+, чего не наблюдалось у пациентов контрольной группы, лечившихся только противотуберкулезными препаратами.

Индекс соотношения CD4+ / CD8+ лимфоцитов или иммунорегуляторный индекс в среднем у больных обеих групп достоверно не отличался от такового группы здоровых лиц. Через 1 мес. лечения у больных основной группы в 23 % случаев установлено достоверное ($p < 0,05$) заметное повышение индекса до 2,7 (преимущественно за счет увеличения содержания Т-хелперов CD4+). В 45 % случаев отмечалась тенденция к более низким, но в пределах нормы, значениям иммуно-регуляторного индекса. У больных контрольной группы через месяц с начала лечения в среднем по группе достоверных изменений соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров не выявлено.

Таким образом, при изучении количественных показателей Т-клеточного звена иммунитета установлено, что у больных основной группы, получавших комбинированную химиотерапию в сочетании с биокорректором, отмечается более быстрая достоверная нормализация процентного содержания CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов через 1 мес. лечения, по сравнению с показателями больных контрольной группы. Указанные изменения более четко были выражены у больных при исходно низких показателях иммунограммы.

Изучение функциональной активности Т-лимфоцитов в РБТ с ФГА и туберкулином также выявили более существенные положительные изменения у больных основной группы.

В основной группе повышение процента исходно сниженных (менее 60 %) ФГА-индуцированных бластообразующих клеток установлено у 77,7 % больных (у 21 из 27). В то время как в контрольной

группе процент бластообразующих клеток повысился только у 56 % больных (14 из 25). Аналогичные изменения в функциональной активности Т-лимфоцитов получены и при изучении их туберкулин-индуцированной бласттрансформации. Повышение исходно сниженного процента бластообразующих клеток в основной группе выявлено у 63,5 % пациентов. У больных контрольной группы повышение процента бластообразующих клеток было отмечено всего в 40 % случаев.

Следовательно, применение биокорректора в процессе комбинированной химиотерапии оказывает выраженный иммуностимулирующий эффект и повышает функциональную активность Т-клеточного звена иммунитета.

Оценивали также содержание зрелых активированных естественных киллеров CD16+ (NK-клетки). У большинства больных основной и контрольной групп наблюдался низкий уровень содержания естественных киллеров CD16+, играющих важную роль в иммунитете против внутриклеточных инфекций. После месячного лечения (химиотерапия в сочетании с биокорректором) у большинства больных (у 58 %) в основной группе обнаружено достоверное повышение CD16+ клеток (с $9,3 \pm 1,5$ % до $18,1 \pm 2,0$ %, $p < 0,05$). В то время как только у 36 % больных контрольной группы наблюдалась нормализация уровня NK-клеток. Из этого следует, что биокорректор не снижает количество NK-клеток, а почти у 60 % пациентов повышает их количество от низких показателей до нормы.

По результатам исследования содержания В-лимфоцитов CD20+ выявлено уменьшение числа этих клеток у большинства больных туберкулезом обеих групп.

После месячной терапии (химиотерапия в сочетании с биокорректором) у 63 % больных основной группы установлено заметное, более чем в 2 раза, повышение исходно сниженного процентного содержания В-лимфоцитов CD20+ (у части больных они даже превысили верхний предел нормы). У больных контрольной группы повышение процентного содержания В-лимфоцитов было в меньшей степени (в 1,3-1,5 раза) и за этот период лечения оно наблюдалось только у 36 % пациентов.

Следовательно, биокорректор оказывает самое заметное влияние на повышение процента CD20+ клеток при исходно низком их содержании у больных деструктивным туберкулезом легких.

Существенных изменений в уровне противотуберкулезных антител в ИФА как у больных основной, так и контрольной группы выявлено не было.

Таким образом, изучение нуклеотидного биокорректора в комплексной противотуберкулезной терапии больных деструктивным туберкулезом легких убедительно показало, что его применение в течение 1 мес. вело к количественному, но, что особенно важно, качественному повышению функциональной активности лимфоидного звена иммунитета. Это

проявлялось в существенном повышении интенсивности ФГА- и туберкулин-индуцированной пролиферации лимфоцитов и существенном количественном повышении содержания В-лимфоцитов и НК-клеток, в значительной мере отвечающих за элиминацию и разрушения МБТ.

Результаты клинического наблюдения

Переносимость биокорректора в течение 1 мес. его применения у всех 27 больных основной группы была хорошая. Ни в одном случае не зарегистрировано никаких неустраиваемых побочных и нежелательных явлений при динамическом клиническом наблюдении и в динамике лабораторных показателей. Только двое больных на первой неделе лечения предъявляли жалобы на небольшую тошноту, которая быстро прошла при приеме препарата с минеральной водой, и в дальнейшем они лечение биокорректором переносили хорошо. Необходимо отметить, что на фоне приема биокорректора также отмечалась хорошая переносимость противотуберкулезных препаратов.

Сравнительный анализ динамики основных клинических параметров через 3 мес. комплексного лечения показал, что в основной группе исчезновение симптомов интоксикации и нормализация формулы крови и СОЭ или же их существенная положительная динамика отмечена в 85,2 % случаев (у 21 из 27 больных) уже на 2-м мес. лечения. В то время как в контрольной группе нормализация данных показателей затягивалась на более длительный срок до 2-3 мес.

Данные, полученные при контрольных рентгенологических и лабораторных исследованиях, показали, что темпы и сроки рассасывания воспалительных изменений в легких у больных основной группы шли опережающими темпами.

Через 3 мес. лечения больных основной группы, получавших химиотерапию в сочетании с биокорректором, частичное рассасывание воспалительных изменений в легких установлено у 19 из 27 (70,3 %) больных. В контрольной группе, где больные получали только противотуберкулезные химиопрепараты, начавшееся или частичное рассасывание воспалительных изменений было отмечено у 16 из 25 (64 %) больных.

Прекращение выделения МБТ через 3 мес. лечения у больных основной группы было установлено в 74,1 % случаев (у 20 из 27 больных). У больных контрольной группы этот показатель составил 68 % (у 17 из 27 больных). Закрытие полостей распада в легких за этот же период времени определялось у 29,6 % (у 8 из 27) больных основной группы и у 24 % (у 6 из 25) — контрольной группы.

Следовательно, дополнительное назначение биокорректора в процессе комбинированной химиотерапии способствовало формированию тенденции к

увеличению числа больных с признаками рассасывания инфильтрации, прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада к 3-му месяцу лечения по сравнению с больными, получавшими только противотуберкулезные препараты. Необходимо отметить, что положительное влияние биокорректора на течение деструктивного туберкулеза легких достигается только в том случае, если противотуберкулезная химиотерапия адекватна и нет лекарственной устойчивости микобактерий к основным противотуберкулезным препаратам. Однако если коррекция химиотерапии проведена своевременно, то последующее применение биокорректора оказывает положительное воздействие.

Таким образом, применение биокорректора у больных деструктивным туберкулезом легких в процессе комбинированной химиотерапии показало его положительное влияние на более быструю нормализацию функциональной активности Т- и В-лимфоцитов и НК-клеток, т. е. иммуномодулирующее действие. На этом фоне отмечалось более благоприятное течение специфического процесса в легких. Следует отметить, что положительное влияние биокорректора проявляется не только на начальном этапе лечения больных деструктивным туберкулезом легких, что ставит вопрос о возможных повторных курсах лечения биокорректором на 2-м этапе химиотерапии как средством, улучшающим репаративные процессы.

Литература

1. Cooper A.M., Segal B.H., Frank A.A. et al. Transient loss of resistance to pulmonary tuberculosis in p47^{phox} mice. *Infect. and Immun.* 2000; 68: 1231–1234.
2. Gordon A.H., Hart P.D. Stimulation or inhibition of the respiratory burst in cultured macrophages in a mycobacterium model: initial stimulation is followed by inhibition after phagocytosis. *Infect. and Immun.* 1994; 62: 4650–4651.
3. Walker L., Lowrie D.B. Killing of *Mycobacterium microti* by immunologically activated macrophages. *Nature* 1981; 293: 69–71.
4. Chan J., Xing Y., Magliozzo R.S., Bloom B.R. Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *J. Exp. Med.* 1992; 175: 1111–1122.
5. Parrish N.M., Dick J.D., Bishai W.R. Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol.* 1998; 6: 107–112.
6. Snider D.E.Jr., La Montagne J.R. The neglected global tuberculosis problem: a report of the 1992 World Congress on Tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 1994; 169: 1189–1196.
7. MacMicking J.D., North R.J., LaCourse R. et al. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 5243–5248.

Поступила 18.12.06
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.24-002.5-085.32

Только Флуимуцил® 600

N-ацетилцистеин

выдержал экзамен...



**Единственный муколитик
с доказанными
антиоксидантными
свойствами**

 **Zambon**

Представительство АО «Замбон Груп С.П.А.» (Италия) в России:
119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17.
Тел.: +7 (495) 933-38-32, Факс: +7 (495) 933-38-31,
<http://www.zambon.ru>

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

И.С.Явелов

О безопасности длительнодействующих β_2 -агонистов. Взгляд кардиолога

ГКБ № 29, г. Москва

I.S. Yavelov

About safety of long-acting β_2 -agonists. A cardiologist's point of view

Во многих органах и тканях имеются β_2 -адренорецепторы (табл. 1) [1]. Поэтому поступление в организм β_2 -агонистов наряду с расширением бронхов может приводить к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижению диастолического АД, повышению сократимости миокарда, повышению готовности к возникновению суправентрикулярных и желудочковых аритмий, увеличению длительности скорректированного интервала QT (QTc), снижению уровня калия, повышению уровня глюкозы в крови.

Эти эффекты способствуют появлению или усугублению суправентрикулярных и желудочковых аритмий (вплоть до внезапной смерти), ишемии миокарда (вплоть до инфаркта миокарда), сердечной недостаточности. Кроме того, увеличение сократимости миокарда левого желудочка может привести к повышению систолического АД. Очевидно, что клинические последствия воздействия β_2 -агонистов у различных категорий больных неодинаковы и зависят как от дозы препарата, так и от особенностей легочного и сопутствующего заболеваний, тяжести гипоксемии, выраженности феноменов десенситации и down-регуляции β -адренорецепторов, а также одновременного использования препаратов, усилива-

ющих нежелательные воздействия β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему и уровень калия в крови (мочегонные, кортикостероиды, средства, удлиняющие интервал QT) или обладающих потенциально защитным действием (β -адреноблокаторы). Так, появлению аритмий способствует гипоксемия, гипокалиемия, повышение симпатической активности, удлинение интервала QTc и в особенности их сочетание. Кроме того, отдельные больные имеют врожденную или приобретенную (выраженная гипертрофия миокарда или сниженная сократимость левого желудочка) предрасположенность к возникновению угрожающих жизни желудочковых аритмий (желудочковой тахикардии типа "пируэт"). В таких случаях опасно даже небольшое (и незначимое для остальных больных) удлинение интервала QT [2, 3].

При объединенном анализе 11 плацебо-контролируемых исследований ингаляционных β_2 -агонистов, включавших 286 больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), однократное применение препаратов этой группы сопровождалось увеличением ЧСС в среднем на 9 ударов в мин и снижением уровня калия в крови в среднем на 0,36 ммоль/л [4]. Есть свидетельства, что влияние современных длительно действующих ингаляционных β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему зависит от дозы и мало выражено при использовании рекомендованных дозировок лекарственных средств. Так, в рандомизированном перекрестном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 20 больных легкой и среднетяжелой персистирующей БА, применяющих ингаляционный β_2 -агонист и кортикостероид, использование формотерола (в дозе 12 мкг) не сопровождалось увеличением ЧСС, длительности интервала QTc, уменьшением длительности электромеханической систолы желудочков сердца, изменением АД, снижением уровня калия в крови и повышением концентрации глюкозы в крови (табл. 2) [5]. При повышении дозы препарата до 24 мкг отмечено небольшое снижение уровня калия (в среднем на 0,2 ммоль/л в сравнении с плацебо) и увеличение концентрации глюкозы в крови (на 0,7 ммоль/л). Далее увеличение дозы привело к небольшому влия-

Таблица 1
Эффекты стимуляции β_2 -адренорецепторов [1]

Ткань	Эффект
Синоатриальный узел	Увеличение ЧСС
Атриовентрикулярный узел	Увеличение скорости проведения
Предсердия	Увеличение сократимости и автоматизма эктопических водителей ритма
Желудочки	Увеличение сократимости, скорости проведения и автоматизма идиовентрикулярных водителей ритма
Артерии	Вазодилатация
Вены	Вазодилатация
Скелетные мышцы	Вазодилатация, гликогенолиз, потребление калия
Печень	Гликогенолиз и глюконеогенез
Поджелудочная железа (β клетки)	Секреция инсулина и глюкагона
Нервные окончания	Выделение норадреналина

Таблица 2
Влияние различных доз формотерола на сердечно-сосудистую систему у больных легкой и среднетяжелой персистирующей БА [5]

Наибольший эффект (в среднем)	Разовая доза формотерола			
	12 мкг	24 мкг	48 мкг	96 мкг
ЧСС, уд в мин	нд*	нд*	+4*	+9
QTc, мс	нд*	нд*	нд*	+17
Электромеханическая систола (интервал QS ₂), мс	нд*	нд	нд	-11
Систолическое АД, мм рт. ст.	нд*	нд*	нд*	+4
Диастолическое АД, мм рт. ст.	нд	нд	-2	-3
Калий в крови, ммоль/л	нд*	-0,2*	-0,2*	-0,5
Глюкоза в крови, ммоль/л	нд*	+0,7*	+1,1	+1,4

Примечание: указаны достоверные различия на максимуме действия формотерола в сравнении с плацебо; нд — не достоверно в сравнении с плацебо; * — достоверно в сравнении с дозой формотерола 96 мкг.

нию на ЧСС и диастолическое АД. Однократная ингаляция 96 мкг препарата воздействовала уже на все указанные выше параметры, хотя в целом его выраженность оказалась сравнительно невысокой. Та же закономерность отмечена в рандомизированном перекрестном одинарном слепом плацебо-контролируемом исследовании на 12 больных ХОБЛ с выраженной гипоксемией ($pO_2 < 60$ мм рт. ст.) и нетяжелыми предшествующими нарушениями ритма (табл. 3) [6].

В 11 плацебо-контролируемых исследованиях, включавших в совокупности 3 534 больных, единственным побочным эффектом, связанным с использованием ингаляционных β_2 -агонистов на протяжении в среднем 4,7 мес., оказалась синусовая тахикардия (относительный риск 3,0; $p = 0,002$), в то время как частота мерцательной аритмии, желудочковой тахикардии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, потери сознания, остановки сердца или внезапной смерти достоверно не увеличилась [4]. В проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *S. Campbell et al.* [7] была изучена сердечно-сосудистая безопасность ингаляций формотерола (в дозе 12 мкг 2 раза в сутки) на протяжении 8 нед. у больных ХОБЛ в возрасте 40 лет и старше с нормальным интервалом QTc и без сопутствующих заболеваний, способных повлиять на

безопасность лечения. Достаточно длительное использование этого β_2 -агониста не приводило к достоверному увеличению ЧСС, частоты и выраженности аритмий (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ после 2-й и 8-й нед. лечения), удлинению интервала QTc и росту частоты побочных явлений [7]. Однако все эти исследования включали небольшое число больных. Поэтому факты, к настоящему времени накопленные в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, не позволяют с уверенностью судить о безопасности различных β_2 -агонистов и сопоставлять ее для отдельных препаратов, относящихся к данной группе [8]. Кроме того, изучение проводилось на больных без выраженной сердечно-сосудистой патологии.

Более обширную информацию о безопасности ингаляционных β_2 -агонистов дают популяционные исследования, выполненные методом "случай-контроль". В исследовании *R. Lemaître et al.* [9] из базы данных крупной организации медицинского обеспечения западных районов штата Вашингтон (США) была извлечена информация о случаях внегоспитальной остановки сердца с 1980 по 1994 гг. у больных БА или ХОБЛ в анамнезе в возрасте 40–79 лет (454 человека). Кроме того, случайным образом были отобраны 586 больных с аналогичным заболеванием, но без указанного события. При учете других различий между группами оказалось, что риск остановки серд-

Таблица 3
Влияние сальметерола и различных доз формотерола на сердечно-сосудистую систему у больных ХОБЛ с артериальной гипоксемией и аритмиями [6]

	Плацебо	Сальметерол 50 мкг	Формотерол 12 мкг	Формотерол 24 мкг
ДЧСС, уд/мин*	-3	+6**	+5**	+10**,***
DK, ммоль/л*	+0,1	-0,45**	-0,49**	-1,12**,***
СВЭ > 30 в час	1	2	2	4
ЖЭ за 24 ч, $M \pm SD$	$1,3 \pm 5,2$	$2,2 \pm 3,5$	$2,6 \pm 2,9$	$3,2 \pm 4,7$
Несколько ЖЭ в час	2	3	4	4
Полиморфные ЖЭ	0	0	2	3
Парные ЖЭ	0	0	0	1

Примечание: * — указаны средние значения на максимуме действия препаратов; аритмии оценивались при 24-часовом холтеровском мониторировании ЭКГ после однократной ингаляции препарата; ** — $p < 0,05$ в сравнении с плацебо; *** — $p < 0,05$ в сравнении с сальметеролом в дозе 50 мкг и формотеролом в дозе 12 мкг; СВЭ — суправентрикулярные экстрасистолы; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы.

ца у больных в 2 раза выше в случаях, когда в последние 3 мес. было выписано не менее 2 контейнеров ингаляционного β_2 -агониста (применялись только короткодействующие препараты). Эта закономерность прослеживалась у больных с известным заболеванием сердца и без него, но отмечалась только при бронхиальной астме и отсутствии ингаляционных стероидов. Последнюю находку объясняют способностью ингаляционных стероидов уменьшить тяжесть проявлений заболевания и снизить потребность в β_2 -агонистах. Вместе с тем не исключено, что полученный результат был связан с тяжестью заболевания, а не с особенностями проводимого лечения.

В исследовании *D.Au et al.* [10] из той же базы данных с 1989 по 1994 гг. были отобраны 1 444 больных в возрасте 30–79 лет с развившимся инфарктом миокарда. Группа контроля включала 4 094 человека, сопоставимых по полу, возрасту, наличию артериальной гипертензии и дате, но без указанного события. При учете других различий между группами оказалось, что у больных с указанием на сердечно-сосудистые заболевания, факт выписки рецепта на один контейнер ингаляционного β_2 -агониста был сопряжен с трехкратным увеличением риска инфаркта миокарда, а в случаях, когда препарат выписывался первый раз за последние 2 года — с семикратным. В случаях назначения большего количества препарата, а также у лиц без известного сердечно-сосудистого заболевания такой закономерности не отмечено. Этот результат привлек внимание к возможной опасности начала использования ингаляционных β_2 -агонистов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако полученные данные не позволяют с определенностью судить о наличии причинно-следственной связи. Так, не исключено, что β_2 -агонисты назначались в связи с легочным заболеванием, которое само по себе могло способствовать возникновению инфаркта миокарда. Кроме того, выявленная закономерность могла стать следствием диагностических ошибок, когда симптомы стенокардии (стеснение в груди, затруднение дыхания) принимались за обострение обструктивного заболевания легких и становились поводом к назначению β_2 -агонистов [8, 10]. В другом исследовании *D.Au et al.* [11] был проведен анализ данных части больных, включенных в проспективное исследование по улучшению качества амбулаторной медицинской помощи в различных регионах США. Были отобраны 630 человек, с 1996 по 1999 гг. госпитализированных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда. Для сравнения использовалась информация о 10 486 больных с отсутствием указанных событий. При учете других различий между группами оказалось, что в риск обострения коронарной болезни сердца в 4 раза выше в случаях, когда за последние 3 мес. до возникновения осложнения были выданы как минимум 3 контейнера дозируемого ингалятора с β_2 -агонистом. У больных, получавших β -адреноблокаторы, достоверное увеличение риска отмечено

только при назначении как минимум 6 ингаляторов. Эти данные указывали на возможную связь неблагоприятного воздействия ингаляционного β_2 -агониста на ишемию миокарда с дозой препарата и свидетельствовали в пользу защитного влияния β -адреноблокаторов. Однако в другом крупном популяционном исследовании сведения о возможной опасности ингаляционных β_2 -агонистов не подтвердились [12]. В медицинских базах данных г. Саскатчеван (Канада) были отобраны больные старше 55 лет, которым с 1980 по 1997 гг. как минимум трижды в год выдавались лекарственные средства для лечения ХОБЛ ($A\beta_2A$, ингаляционные антихолинэргические или теофиллин). Наблюдение начиналось с третьей выдачи препаратов. Из 12 090 человек до 1999 г. у 1 127 развился инфаркт миокарда. При учете других различий между группами не было выявлено взаимосвязи между назначением ингаляционного β_2 -агониста на протяжении 2 мес. до возникновения инфаркта миокарда, в том числе, если это произошло впервые за последний год или препарат был выдан незадолго до неблагоприятного исхода. Аналогичный результат был получен у больных с сердечно-сосудистыми факторами риска (стенокардия, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, аритмия, гиперлипидемия, сахарный диабет) и без них, а также у больных, не получавших β -адреноблокаторов.

Столь же противоречивы сведения и о связи применения β_2 -агонистов с возникновением дилатационной кардиомиопатии [13, 14]. *D.Au et al.* [15] среди больных, включенных в проспективное исследование по улучшению качества амбулаторной медицинской помощи в различных регионах США, отобрали 782 пациента, госпитализированных с хронической сердечной недостаточностью. Контролем служили 12 230 человек, у которых подобного события не произошло. При учете других различий между группами назначение ингаляционных β_2 -агонистов (в основном албутерол) в ближайшие 3 мес. больным с анамнестическими указаниями на хроническую сердечную недостаточность было сопряжено с двукратным увеличением риска госпитализаций по поводу ее декомпенсации. У больных без указаний на хроническую сердечную недостаточность подобной закономерности отмечено не было. И хотя установить причинно-следственную связь между указанными событиями по имеющимся данным не представляется возможным, полученный результат не может не привлечь внимание.

Таким образом, очевидно, что имеющиеся эпидемиологические свидетельства противоречивы. Связь особенностей проводимого лечения и клинических исходов выявлялась при ретроспективном анализе баз данных, в которых учитывались только сведения о выписанных рецептах или выданных упаковках ингаляционных β_2 -агонистов. Соответственно, неизвестно, как больные использовали эти лекарственные средства на самом деле. При этом речь

идет в основном о короткодействующих препаратах β_2 -агонистов, и, можно ли распространить полученные данные на современные длительно действующие лекарственные средства, не ясно. Наконец, сам метод "случай-контроль" как инструмент выявления взаимосвязей не лишен недостатков, поскольку не позволяет исключить влияния многочисленных, часто неучтенных различий между группами больных. Соответственно, представленные выше данные не выходят за рамки предположения.

Преодолеть имеющуюся неопределенность могут только проспективные хорошо спланированные достаточно крупные клинические испытания. Ожидалось, что таким станет рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SMART, в котором при БА изучалась эффективность и безопасность дозированного ингалятора салметерола в дозировке 42 мкг 2 раза в сут. на протяжении 4 нед. [16]. В него планировалось включить до 60 тыс. больных, не получавших β -адреноблокаторов, однако исследование было досрочно прекращено после рандомизации 26 355 человек. Опубликованные результаты не позволяют с уверенностью оценить смертность, а также частоту и характер серьезных неблагоприятных событий, не связанных с утяжелением БА и дыхательной недостаточности. По представленным данным их количество в группе салметерола заметно не отличалось от плацебо.

Соответственно, в настоящее время справедливой остается точка зрения, высказанная M. Cazzola et al. [8]: "...В [небольших] клинических исследованиях и крупных регистрах документирована безопасность терапевтических доз β_2 -агонистов, в особенности длительно действующих препаратов. Риск сердечных осложнений обычно связан с передозировкой или наличием возможных противопоказаний. По нашему твердому убеждению β_2 -агонисты в дозах, рекомендованных к терапевтическому применению, могут безопасно использоваться у больных без сопутствующей сердечной патологии... Однако у больных с сердечно-сосудистой патологией применять ингаляционные β_2 -агонисты надо всегда с осторожностью, поскольку они могут способствовать утяжелению сопутствующего заболевания сердца" [8]. Очевидно, что в особом внимании нуждаются больные коронарной болезнью сердца, с сердечной недостаточностью, аритмиями, артериальной гипертензией, а также удлинением интервала QTc (> 460 мс). Важно активно выявлять лиц с семейным удлинением интервала QT, а также обращать особое внимание на одновременное использование препаратов, способствующих удлинению интервала QT. Важно также вовремя распознать увеличение интервала QTc на фоне лечения и иметь особую настороженность в отношении появления желудочковых аритмий. Следует помнить, что влияние β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему может усиливаться при одновременном применении препаратов, повышающих активность симпатической нервной

системы. Кроме того, необходимо следить за уровнем калия и магния в крови, особенно у больных, вынужденных принимать лекарственные средства, способствующие возникновению гипокалиемии.

Литература

1. The task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. Eur. Heart J. 2004; 25: 1341–1362.
2. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J. et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2000; doi:10.1053/euhj.2000.2249.
3. Roden D.M. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1013–1022.
4. Salpeter S.R., Ormiston T., Salpeter E.E. Meta-analysis cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD. Chest 2004; 125: 2309–2321.
5. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S. et al. The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998; 54: 141–147.
6. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. Chest 1998; 114: 411–415.
7. Campbell S.C., Criner G.J., Levine B.E. et al. Cardiac safety of formoterol 12 mg twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; doi:10.1016/j.pupt.2006.06.003.
8. Cazzola M., Matera M.G., Donner C.F. Inhaled β_2 -adrenoceptor agonists cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. Drugs 2005; 65: 1595–1610.
9. Lemaitre R.N., Siscovick D.S., Psaty B.M. et al. Inhaled beta-2 adrenergic receptor agonists and primary cardiac arrest. Am. J. Med. 2002; 113: 711–716.
10. Au D.H., Lemaitre R.N., Randall J. et al. The risk of myocardial infarction associated with inhaled β -adrenoceptor agonists. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 827–830.
11. Au D.H., Curtis J.R., Every N.R. et al. Association between inhaled β -agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. Chest 2002; 121: 846–851.
12. Suissa S., Assimes T., Ernst P. Risk of acute myocardial infarction Inhaled short acting β -agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. Thorax 2003; 58: 43–46.
13. Coughlin S.S., Metayer C., McCarthy E.P. et al. Respiratory illness, β -agonists, and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy: the Washington, DC, Dilated Cardiomyopathy Study. Am. J. Epidemiol. 1995; 142: 395–403.
14. Sengstock D.M., Obeidat O., Pasnoori V. et al. Asthma, β -agonists, and development of congestive heart failure: results of the ABCHF study. J. Card. Fail. 2002; 8: 232–238.
15. Au D.H., Udris E.M., Curtis J.R. Association between chronic heart failure and inhaled β_2 -adrenoceptor agonists. Am. Heart J. 2004; 148: 915–920.
16. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E. R. et al. The Salmeterol multicenter asthma research trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus Salmeterol. Chest 2006; 129: 15–26.

Поступила 12.01.07

© Явелов И.С., 2007

УДК 615.217.017:616.12

А.Г.Чучалин¹, Ю.Б.Белюсов², А.И.Синопальников³, Р.С.Козлов⁴

Решение экспертного совещания "Новые возможности лечения внебольничной пневмонии и бактериального синусита"

1 — ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

2 — МГМУ, г. Москва

3 — ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, г. Москва

4 — Смоленский научный институт по антимикробной химиотерапии

A.G.Chuchalin, Yu.B.Belousov, A.I.Sinopalnikov, R.S.Kozlov

The conclusion of expert meeting "New treatment perspectives of community-acquired pneumonia and bacterial sinusitis"

22 декабря 2006 г. под председательством главного терапевта Минздравсоцразвития России, директора НИИ пульмонологии, академика РАМН А.Г.Чучалина состоялось рабочее совещание группы экспертов в области диагностики и лечения заболеваний дыхательных путей Российского респираторного общества (РРО), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и ряда других научных обществ, на котором обсуждались следующие вопросы:

- современная концепция затяжной пневмонии, факторы риска и подходы к терапии;
- проблемы и тенденции резистентности основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций в России;
- современные аспекты ведения больных внебольничной пневмонией и острыми бактериальными синуситами;
- основные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики нового препарата Зетамакс ретард, данные по эффективности и безопасности Зетамакса ретард по результатам многоцентровых клинических исследований.

Введение

Внебольничные инфекции дыхательных путей, в том числе внебольничная пневмония и бактериальный синусит, — одни из самых распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний во всем мире, которые имеют важное медико-социальное значение. В России число людей в год, заболевших внебольничной пневмонией, достигает 1,5 млн. Приблизительно 5–15 % взрослого населения страдают той или иной формой бактериального синусита, являющегося наиболее частым осложнением острых респираторных вирусных инфекций.

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, в настоящее время имеется отчетливая тенденция к увеличению количества госпитализаций и смертности от внебольничной пневмонии, особенно среди пожилых пациентов. Ситуация с бактериальным синуситом также не утешительна, поскольку практически 90 % пациентов с данной нозологией не обращаются к врачу, занимаясь самолечением, что приводит впоследствии к серьезным осложнениям и хронизации процесса.

Вопрос рациональной антибиотикотерапии внебольничных респираторных инфекций особо актуален в современных условиях. В поиске оптимальных режимов антимикробной терапии, а также с целью повышения приверженности пациентов терапии (комплаентности) создаются новые, удобные лекарственные формы известных антибиотиков. Примером этому может служить препарат Зетамакс ретард (азитромицин для приготовления суспензии с замедленным высвобождением для приема внутрь).

Общая характеристика азитромицина

Азитромицин, азалидный антибиотик, успешно используется для лечения инфекций различной локализации, и его эффективность сопоставима с эффектом других антимикробных препаратов. Спектр его действия охватывает грамположительные, грамотрицательные и атипичные возбудители, включая основные респираторные патогены. Азитромицин хорошо проникает в большинство органов и тканей, где присутствует в концентрациях более высоких, чем в крови, а при наличии воспаления поступает в ткани еще интенсивнее, поскольку накапливается в иммунокомпетентных клетках, модулируя их функции. Препарат обладает оптимальными фармакокинетическими свойствами и, в частности, хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Длительный

период полувыведения и особенности фармакодинамики позволяют назначать азитромицин 1 раз в сутки, что обеспечивает высокую комплаентность, выраженный постантибиотический эффект и возможность использования одного приема на весь курс лечения. Азитромицин является малотоксичным препаратом. Наиболее частое побочное действие, связанное с использованием препарата, – невыраженные транзиторные диспепсические явления. Как и другие макролиды, азитромицин не обладает перекрестными аллергическими реакциями с бета-лактамами, поэтому часто является безопасной альтернативой в случае непереносимости последних.

Азитромицин широко используется для лечения внебольничных инфекции дыхательных путей, что находит отражение в многочисленных отечественных и зарубежных рекомендациях и стандартах.

Обоснование использования однократной нагрузочной дозы азитромицина

Высокая клиническая эффективность азитромицина в совокупности с длительным периодом полувыведения и уникальными внутрилегочными фармакокинетическими особенностями сделали его лучшим примером использования препарата в однократной "нагрузочной" дозе. Рекомендации по его применению были основаны на результатах трех клинических исследований, которые показали безопасность и хороший клинический эффект данного режима лечения, сопоставимый с другими антибиотиками, использующимися при данной патологии.

Особая форма Зетамакса ретард (азитромицин, встроенный в матрикс микросфер, высвобождается путем диффузии через поры микросфер в тонком кишечнике, минуя желудок) позволяет назначать однократно высокую пероральную дозу препарата, которая безопасна в использовании и хорошо переносится пациентами. Зетамакс ретард имеет следующие ключевые отличия от 3- или 5-дневной схем применения обычной формы азитромицина:

- ППК₀₋₂₄ азитромицина после приема Зетамакса ретард выше более чем в 3 раза в сравнении с приемом обычной формы азитромицина.
- С_{макс} азитромицина после приема Зетамакса ретард выше в 2 раза.
- После приема Зетамакса ретард Т_{макс} азитромицина больше в среднем на 2 часа.

Так называемая "нагрузочная" доза препарата усиливает лекарственное воздействие в период вероятного максимального содержания бактерий, что способствует более быстрому их уничтожению и благоприятно сказывается на течении заболевания. Наилучшим показателем клинической эффективности макролидов и, в частности, азитромицина является отношение площади под кривой "время / концентрация" (ППК) к минимальной подавляющей концентрации. Именно "нагрузочная" доза азитромицина в Зетамаксе ретард увеличивает этот

показатель. Таким образом, фармакокинетические / фармакодинамические параметры являются предикторами высокой эффективности Зетамакса ретард.

Эффективность Зетамакса ретард

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований с применением однократной дозы азитромицина в микросферах для лечения инфекции верхних и нижних дыхательных путей у взрослых (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, острый бактериальный синусит, фарингит [1]), который показал высокую клинко-бактериологическую эффективность, сопоставимую с другими препаратами, примененными стандартным курсом (левофлоксацин и кларитромицин). Данные исследования проводились в рамках III фазы клинических испытаний, которые были рандомизированными, многоцентровыми, с двойным слепым и парным слепым контролем. В числе стран-участников была и Россия. Всего в мире в исследования был включен 501 пациент с внебольничной пневмонией амбулаторного течения и 541 пациент с бактериальным синуситом. Результаты свидетельствуют о том, что однократное применение Зетамакса ретард столь же эффективно при остром бактериальном синусите, как 10-дневное применение левофлоксацина (95 % vs. 93 %) [2], а при внебольничной пневмонии — как 7-дневное применение кларитромицина и 7-дневное применение левофлоксацина (93% vs. 95% и 90% vs. 94%) [3, 4].

Переносимость Зетамакса ретард

Приведенные клинические исследования продемонстрировали благоприятный профиль переносимости Зетамакса ретард. Чаше нежелательные явления, связанные с применением препарата, наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта и носили легкий характер, были непродолжительны и исчезали в течение нескольких дней.

В другом клиническом исследовании было достоверно продемонстрировано, что Зетамакс ретард переносится лучше, чем 2 г азитромицина в обычной высвобождающейся форме.

Комплаентность

Резистентность к антибиотикам среди возбудителей распространенных респираторных инфекций в настоящее время является актуальной проблемой и часто провоцируется неправильной дозировкой препарата, а также низкой комплаентностью и незавершением полного курса терапии. Низкая комплаентность напрямую связана с недостаточным эффектом терапии, ухудшением состояния пациентов и экономическими потерями общества. В современных рекомендациях по системной антибиотикотерапии особое внимание уделяется необходимости соблю-



Zmax
Zakladych obrotów / House
of the future

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

4157-01

дения дозы и завершения полного курса лечения с целью повысить эффективность терапии, а также воспрепятствовать развитию резистентности, что, в свою очередь, способствует сохранению высокой эффективности препаратов и продлевает их "жизнь" [5].

В рамках проведенных клинических исследований показано, что однократный прием Зетамакса ретард обеспечивает максимальную комплаентность (100 %), в то время как по обобщенному анализу 46 опубликованных статей, содержащих результаты исследования комплаентности, несоблюдение режима приема антибиотиков демонстрировали 40 % пациентов [6].

Выводы

1. Новая лекарственная форма азитромицина, Зетамакс ретард, обеспечивает высокую клинико-бактериологическую эффективность при лечении внебольничной пневмонии и бактериального синусита.
2. Зетамакс ретард способен в значительной степени увеличить комплаентность пациента и эффективность терапии.
3. Высокая клинико-бактериологическая эффективность препарата Зетамакс ретард может способствовать уменьшению частоты использования "резервных" препаратов других групп, например, респираторных фторхинолонов, что также позволяет сдерживать темпы развития устойчивости возбудителей к этим антибиотикам.
4. В соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества (РРО), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и

Европейского респираторного общества Зетамакс ретард является одним из препаратов выбора для лечения пациентов молодого и среднего возраста с нетяжелой внебольничной пневмонией без сопутствующей патологии.

Литература

1. Зетамакс ретард зарегистрирован в России по показаниям: внебольничная пневмония и острый бактериальный синусит. Инструкция по медицинскому применению препарата Зетамакс ретард одобрена Росздравнадзором 28.07.2006 № 57-Пр-рег/06.
2. Murray J.J. et al. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2005; 133: 194–201.
3. Dreihobl M.A., Salvo M.C., Lewis D.E., Breen J.D. Single-dose azithromycin microspheres vs. clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128: 2230–2237.
4. D'Ignazio J., Camere M. A., Lewis D.E. et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49 (10): 4035–41
5. FDA. Labeling Requirements for Systemic Antibacterial Drug Products Intended for Human use. Available at: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/00n-1463-nfr00001.pdf>
6. Kardas P., Devine S., Golembesky A., Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Inter. J. Antimicrob. Agents* 2005. 26: 106–113.

Поступила 09.02.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК [116.24-002+616.216-002-022]-08

Миррахимов Мирсаид Мирхамидович

К 80-летию со дня рождения

Mirrahimov Mirsaid M.
To the 80th birthday



Ne discere cesses

27 марта 2007 г. исполняется 80 лет крупному ученому-клинисту, клиническому физиологу, широко эрудированному педагогу, создателю нового направления в науке — высокогорной медицины, академику РАМН и НАН Кыргызской Республики Мирсаиду Мирхамидовичу Миррахимову. Он относится к плеяде тех выдающихся ученых, которые впитали лучшие традиции российской терапевтической школы. Его юбилей совпал с днем рождения Сергея Петровича Боткина, и я хотел бы продолжить эту аналогию и указать на то, что объединяет этих ученых. Оба они являются основоположниками уникальных, неповторимых школ, для которых характерно стремление к современным научным изданиям и их внедрению. Как С.П.Боткин в свое время создавал лабораторию по фармакологии и физиологии, пригласив выдающегося исследователя Иван Петровича Павлова, так и М.М.Миррахимов осваивал вопросы и клинической физиологии, и клинической генетики. Он очень много сделал в отношении внедрения современных эпидемиологических методов исследования. Нужно сказать, что у С.П.Боткина одна из работ была посвящена демографии России, он выполнял ее совместно с Ф.Ф.Эрисманом по просьбе царствующей семьи. То же стремление к эпидемиологическим исследованиям, клиническим эпидемиологическим исследованиям является одним из интересных направлений в деятельности и М.М.Миррахимова. За это время в медицине изменилось очень многое, поменялись наши подходы, наши представ-

ления, но сама логика мышления и методология — она, как и некоторая объективность, была характерна и для того периода, и для современного. В своей жизни каждый врач проходит несколько этапов, в течение которых перед ним возникают новые вопросы и появляется необходимость переучиваться. У С.П.Боткина было приблизительно 5-6 этапов деятельности, примерно столько — и в работе М.М.Миррахимова. Мировую известность ученый приобрел благодаря своим уникальным исследованиям в области высокогорной болезни, а конкретно — в исследовании механизмов легочной гипертензии высокогорцев. Эта часть работы близка к моим научным интересам, и здесь я могу судить о тех больших достижениях, которых добилась школа М.М.Миррахимова. С одной стороны, это описания редких тогда, малопонятных состояний у лиц, находящихся на высоте, например развития некрогенного отека легкого и некоторых других, развития дыхательной недостаточности и целого ряда легочных синдромов, которые могут появляться при подъеме человека на высоту. С другой стороны, нужно было выполнить исследования, которые предопределяли бы индивидуальную переносимость человеком условий высокогорья. Так, шаг за шагом, М.М.Миррахимов подошел вместе со своими учениками к исследованию генетических механизмов — и это его большой вклад в фундаментальную науку. Совместно с проф. А.А.Алдашевым в 80-х гг. XX в. были развернуты исследования, которые впоследствии продолжились в Колорадо (США) и Великобритании. В результате этой работы, имевшей огромную важность, были выделены гены, определяющие чувствительность к кислородному голоданию у человека на высоте. Эти исследования идут и по сей день, потому что новое научное знание привело к тому, что ставятся новые вопросы.

Мне много раз приходилось бывать в г. Бишкеке на замечательных конференциях, которые проводит акад. М.М.Миррахимов, и я всегда погружался в атмосферу самых дружеских отношений, когда с большим почтением отношусь к ученому, несущему новые знания и новое слово в науке. Вот это, собственно говоря, и побудило меня, характеризуя этого мне дорогого человека, ученого, педагога, человека, обладающего большим научным авторитетом, и выбрать эпитафию, который и открывает мой рассказ, — *Ne discere cesses* ("Не переставай учиться").

От имени редакционной коллегии журнала "Пульмонология" искренне желаю Вам, уважаемый Мирсаид Мирхамидович, крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

Главный редактор журнала "Пульмонология"
академик А.Г.Чучалин

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале “Пульмонология” в 2006 году

Передовая статья

- Авдеев С.Н. см. Чучалин А.Г.
Антонов Н.С. см. Чучалин А.Г.
Бабаджанова Г.Ю. см. Чучалин А.Г.
Белевский А.С. см. Чучалин А.Г.
Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Ефименко Н.В., Фурсов Н.А.
Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди детей 6-7 лет. Когортное одномоментное исследование1, 5
Васильева О.С.
Профессиональные заболевания органов дыхания у медицинских работников2, 5
Васильева О.С. см. Чучалин А.Г.
Визель А.А.
Саркоидоз: достижения и проблемы6, 5
Гуцин И.С.
Аллергенная проницаемость барьерных тканей - стратегическая проблема аллергологии3, 5
Ефименко Н.В. см. Биличенко Т.Н.
Марченков Я.В. см. Чучалин А.Г.
Пашкова Т.Л. см. Чучалин А.Г.
Самсонова М.В. см. Чучалин А.Г.
Сахарова Г.М. см. Чучалин А.Г.
Соодаева С.К. см. Чучалин А.Г.
Фурсов Н.А. см. Биличенко Т.Н.
Черняк А.В. см. Чучалин А.Г.
Чикина С.Ю. см. Чучалин А.Г.
Чучалин А.Г. см. Биличенко Т.Н.
Чучалин А.Г.
Институт пульмонологии: история и основные научные направления4, 5
Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Бабаджанова Г.Ю., Васильева О.С., Белевский А.С., Авдеев С.Н., Марченков Я.В., Самсонова М.В., Сахарова Г.М., Соодаева С.К., Пашкова Т.Л., Черняк А.В., Чикина С.Ю.
История лабораторий ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава5, 5
- ## Клинические рекомендации
- Комитет по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов
Острая сердечная недостаточность: рекомендации по диагностике и лечению1, 19
Н.А.Маскелл, Р.Дж.А.Бутланд
Рекомендации Британского Торакального общества (BTS) по обследованию взрослых больных с односторонним плевральным выпотом2, 13
Р.Дж.А.Бутланд см. Н.А.Маскелл
Рабочая группа Европейского респираторного общества по сотрудничеству с Европейским Обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID)
Клиническое руководство по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей3, 14

- Рабочая группа по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов
Руководство по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии6, 12

Оригинальные исследования

- Friedland J. см. Исакова Ж.Т.
Абуева Р.М., Гаджиева Т.А.
Распространенность бронхиальной астмы у девочек-подростков г. Махачкалы и состояние эндокринной функции яичников2, 83
Авдеев С.Н. см. Чучалин А.Г.
Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В., Мартыненко Т.И., Огородова Л.М., Черняк Б.А.
Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование4, 58
Автандилов А.Г. см. Еналдиева Р.В.
Айсанов З.Р. см. Науменко Ж.К.
Айсанов З.Р. см. Черняк А.В.
Айсанов З.Р., Козлова Л.И., Калманова Е.Н., Чучалин А.Г.
Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола2, 68
Акулова М.Н. см. Овчаренко С.И.
Алдашев А.А. см. Исакова Ж.Т.
Алдашев А.А. см. Куренкеева А.К.
Алексеева О.П. см. Постникова Л.Б.
Алишеров А.Ш. см. Исакова Ж.Т.
Аллаберганов К.А. см. Разумовский А.Ю.
Алхасов М.Б. см. Разумовский А.Ю.
Амелина Е.Л. см. Черняк А.В.
Анаев Э.Х., Чучалин А.Г.
Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания4, 12
Бабаджанова Г.Ю.
Исследование полиморфизма некоторых известных генов классического сахарного диабета типа 2 у больных бронхиальной астмой с индуцированным стероидами сахарным диабетом5, 37
Бакирова А.Н. см. Куренкеева А.К.
Баранов В.С. см. Путилин А.М.
Баранова И.А. см. Путилин А.М.
Белевский А.С. см. Чучалин А.Г.
Беляев Д.Л. см. Долгина Е.Н.
Бородулин Б.Е. см. Бородулина Е.А.
Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е.
Особенности туберкулиновой чувствительности при бронхиальной астме у детей6, 79
Быканова А.В. см. Неклюдова Г.В.

- Вавилова Н.Н., Колотова Е.В.**
Эргоспирометрические критерии течения
хронической обструктивной болезни легких3, 81
- Вавин Г.В. см. Вострикова Е.А.**
Ветлугаева И.Т. см. Вострикова Е.А.
Ветрилэ С.Т. см. Еналдиева Р.В.
Виноградова Т.И. см. Ковалева Р.Г.
Вострикова Е.А., Кузнецова О.В., Ветлугаева И.Т.,
Тихонова А.В., Вавин Г.В., Разумов П.С.,
Разумов А.С., Стрелис А.К.
Изменения перекисного окисления липидов при
бронхиальной обструкции1, 64
- Гавришина Е.А. см. Чучалин А.Г.**
Гавришина Е.В. см. Цой А.Н.
Гаджиева Т.А. см. Абуева Р.М.
Гайдар Е.Н. см. Чучалин А.Г.
Гамбарян М.Г., Дидковский Н.А., Калинина А.М., Деев А.Д.
Факторы риска хронической обструктивной
болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая
значимость3, 72
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г.**
Современная стратегия лечения детей
с бронхиальной астмой3, 113
- Гервасиева В.Б. см. Лизогуб Н.В.**
Геренг Е.А. см. Плеско Р.И.
Гончарова З.А. см. Исакова Ж.Т.
Гончарова Т.А. см. Чучалин А.Г.
Горшкова Т.Н. см. Постникова Л.Б.
Гребнева И.В. см. Степанищева Л.А.
Гримайлова Е.В. см. Краснова Ю.Н.
Гусейнов А.А. см. Науменко Ж.К.
Деев А.Д. см. Гамбарян М.Г.
Демин Н.В. см. Путилин А.М.
Дзизинский А.А. см. Краснова Ю.Н.
Дидковский Н.А. см. Гамбарян М.Г.
Долгина Е.Н., Беляев Д.Л.
Оценка терапевтической эффективности
человеческого лейкоцитарного интерферона- α
для инъекций и комплексного препарата цитокинов
лейкинферона в лечении детей, больных
бронхиальной астмой2, 92
- Дюсембаева Н.К., Семенова Р.И., Турланов К.М.**
Иммунокоррекция в лечении бронхиальной астмы:
глюкокортикостероиды, системная энзимотерапия,
интерфероны и цитокины1, 57
- Еналдиева Р.В., Автандилов А.Г., Неманова Д.И.,**
Ветрилэ С.Т., Кулешов А.А.
Состояние респираторной системы при грудном
сколиозе6, 62
- Жестков А.В. см. Авдеев С.Н.**
Жестков А.В. см. Овчинникова Е.А.
Зильбер Э.К.
Методы дыхательной реабилитации у больных
хронической обструктивной болезнью легких: оценка
результатов по материалам Респираторного центра
Карелии2, 27
- Иванов А.Ф. см. Черняк Б.А.**
Иваногло Н.М., Сергеева В.П., Типикин В.А.
Изменение гипервосприимчивости бронхов у больных
бронхиальной астмой под влиянием кромонов
и ингаляционных глюкокортикостероидов4, 74
- Игнатова Г.Л. см. Степанищева Л.А.**
Игнатьев В.А., Киселева Е.А., Титова О.Н., Цветкова Л.Н.,
Суховская О.А., Шкляревич Н.А.
Влияние Эреспала на эффективность терапии ХОБЛ
холинолитиком продленного действия6, 65
- Исакова Ж.Т., Пак О.А., Юсупова Э.У., Гончарова З.А.,**
Тумашова А.Ф., Кожомкулов М.Д., Кожомкулов Д.К.,
Чубаков Т.Ч., Алишеров А.Ш., Friedland J., Алдашев А.А.
Молекулярно-эпидемиологический анализ
рифампицин устойчивых штаммов *Mycobacterium*
tuberculosis, выделенных на территории Кыргызской
Республики2, 48
- Ищенко Э.Н. см. Овчаренко С.И.**
Калинина А.М. см. Гамбарян М.Г.
Калманова Е.Н. см. Айсанов З.Р.
Кампицкая О.В. см. Провоторов В.М.
Кибрик Б.С., Челнокова О.Г.
Особенности ранней диагностики казеозной
пневмонии3, 93
- Киселева Е.А. см. Игнатьев В.А.**
Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В.,
Кудрявцев В.Б., Чучалин А.Г.
Стандартизация преаналитического этапа
исследования конденсата выдыхаемого воздуха2, 53
- Кноринг Б.Е. см. Ковалева Р.Г.**
Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В., Чучалин А.Г.
Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе
и бронхиальной астме4, 30
- Ковалева Р.Г., Кондакова М.Н., Виноградова Т.И.,**
Скворцова Л.А., Кноринг Б.Е., Сахарова И.Я.
Оценка эффективности амиксина в комплексной
терапии туберкулеза органов дыхания4, 78
- Коваленко В.Н. см. Степанищева Л.А.**
Кожомкулов Д.К. см. Исакова Ж.Т.
Кожомкулов М.Д. см. Исакова Ж.Т.
Козлова Л.И. см. Айсанов З.Р.
Колодкина О.Ф.
Некоторые прогностические факторы
неблагоприятного исхода пневмонии
у пациентов психиатрической больницы2, 103
- Колосова М.В. см. Комлев А.Д.**
Колосова Н.Г. см. Геппе Н.А.
Колотова Е.В. см. Вавилова Н.Н.
Комиссарова О.Г. см. Степанян И.Э.
Комлев А.Д., Кузьев А.И., Кузенкова В.Е., Ласкин Г.М.,
Соболева Л.Г., Колосова М.В.
Опыт применения тиотропия бромид (Спирива)
в течение 12 месяцев у больных хронической
обструктивной болезнью легких3, 107
- Кондакова М.Н. см. Ковалева Р.Г.**
Копылев И.Д. см. Самсонова М.В.
Копылев И.Д. см. Чикина С.Ю.
Королева И.А. см. Чучалин А.Г.
Косарев В.В. см. Овчинникова Е.А.
Краснова Ю.Н., Гримайлова Е.В., Дзизинский А.А.,
Черняк Б.А.
Распространенность хронической обструктивной
болезни легких в Иркутской области1, 98
- Краснова Ю.Н., Петухова Е.А., Дзизинский А.А.**
Безопасность тиотропиум бромид у больных ХОБЛ
с сопутствующей ишемической болезнью сердца1, 94
- Кубышева Н.И. см. Постникова Л.Б.**
Кудрявцев В.Б. см. Климанов И.А.
Кузенкова В.Е. см. Комлев А.Д.
Кузнецова О.В. см. Вострикова Е.А.
Кузьев А.И. см. Комлев А.Д.
Кулешов А.А. см. Еналдиева Р.В.
Курбачева О.М., Павлова К.С., Шульженко А.Е.
Безопасность алерген-специфической
иммунотерапии больных поллинозом2, 38

- Куренкеева А.К., Сооронбаев Т.М., Пак О.А., Учкempiрова Б.Р., Тарадина Н.А., Шабыкеева С.Б., Бакирова А.Н., Мырзаахматова А.К., Миррахимов М.М., Алдашев А.А.
Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности1, 76
- Ласкин Г.М. см. Комлев А.Д.
Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.
Лещенко И.В., Пономарев А.С.
Оценка эффективности ингаляционных лечебных программ для оказания неотложной помощи больным с обострением бронхиальной астмы на скорой медицинской помощи г. Екатеринбург6, 72
- Либман О.Л., Чучалин А.Г., Шугинин И.О.
Лечение обострений бронхиальной астмы у беременных женщин перед родами6, 84
- Лизогуб Н.В., Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П., Гервасиева В.Б.
Влияние поликомпонентной вакцины иммуновак ВП-4 на систему врожденного иммунитета у больных атопической бронхиальной астмой4, 53
- Лимарева Л.В. см. Овчинникова Е.А.
Лисица А.В. см. Климанов И.А.
Малышев В.С. см. Науменко Ж.К.
Мартыненко Т.И. см. Авдеев С.Н.
Марченков Я.В., Пашкова Т.Л., Чучалин А.Г., Синицын В.Е.
Диагностическая оценка функционального состояния трахеи у больных ХОБЛ5, 41
- Минкайлов К.-М.О., Минкайлов Э.К.
Клинические и функционально-фармакологические особенности впервые диагностированной астмы ...2, 99
- Минкайлов Э.К. см. Минкайлов К.-М.О.
Миррахимов М.М. см. Куренкеева А.К.
Морозов С.Г. см. Провоторов В.М.
Москаленко М.В. см. Путилин А.М.
Мырзаахматова А.К. см. Куренкеева А.К.
Науменко Ж.К. см. Неклюдова Г.В.
Науменко Ж.К., Гусейнов А.А., Малышев В.С., Айсанов З.Р., Неклюдова Г.В.
Бронхофонография в диагностике обструктивных нарушений у взрослых больных с заболеваниями легких: возможности метода и перспективы развития4, 26
- Неклюдова Г.В. см. Науменко Ж.К.
Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В., Самсонова М.В., Тарасенко И.Ю., Быканова А.В., Науменко Ж.К.
Морфо-функциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ХОБЛ4, 21
- Неманова Д.И. см. Еналдиева Р.В.
Николаев Г.В. см. Яблонский П.К.
Овсянников Е.С. см. Семенова Г.Г.
Овчаренко С.И. см. Чучалин А.Г.
Овчаренко С.И., Акулова М.Н., Ищенко Э.Н.
Изучение приверженности больных бронхиальной астмой к противоастматической терапии одним комбинированным ингаляционным препаратом1, 88
- Овчинникова Е.А., Жестков А.В., Косарев В.В., Лимарева Л.В.
Возможности комбинированной ингаляционной терапии тиотропия бромидом и беклометазона дипропионатом у больных тяжелой хронической обструктивной болезнью легких4, 68
- Огородова Л.М. см. Авдеев С.Н.
Огородова Л.М. см. Плешко Р.И.
Огородова Л.М., Петровский Ф.И.
Аллергический ринит и сопутствующая бронхиальная астма. Механизмы взаимосвязи и подходы к фармакотерапии3, 100
- Осипова Г.Л. см. Лизогуб Н.В.
Оспельникова Т.П. см. Лизогуб Н.В.
Павлова К.С. см. Курбачева О.М.
Пак О.А. см. Исакова Ж.Т.
Пак О.А. см. Куренкеева А.К.
Пашкова Т.Л. см. Марченков Я.В.
Пашкова Т.Л. см. Чикина С.Ю.
Петровский Ф.И. см. Огородова Л.М.
Петрунькин А.М. см. Яблонский П.К.
Петухова Е.А. см. Краснова Ю.Н.
Плешко Р.И., Огородова Л.М., Суходоло И.В., Геренг Е.А.
Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности1, 60
- Пономарев А.С. см. Лещенко И.В.
Постникова Л.Б., Алексеева О.П., Кубышева Н.И., Горшкова Т.Н., Соодаева С.К.
Гематосаливарные механизмы в развитии хронической обструктивной болезни легких3, 77
- Приходько А.Г.
Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом2, 78
- Провоторов В.М. см. Семенова Г.Г.
Провоторов В.М., Морозов С.Г., Камплицкая О.В.
Взаимосвязи психологического и иммунологического статуса у больных бронхиальной астмой с алекситимией2, 88
- Путилин А.М., Москаленко М.В., Баранова И.А., Асеев М.В., Демин Н.В., Баранов В.С., Чучалин А.Г.
Исследование полиморфизма гена рецептора витамина D при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе у больных тяжелой бронхиальной астмой1, 68
- Разумов А.С. см. Вострикова Е.А.
Разумов П.С. см. Вострикова Е.А.
Разумовский А.Ю., Аллаберганов К.А., Рачков В.Е., Алхасов М.Б.
Особенности диагностики острых гнойно-деструктивных пневмоний у детей3, 97
- Рачков В.Е. см. Разумовский А.Ю.
Садрутдинова Н.Р. см. Степанищева Л.А.
Самсонова М.В. см. Неклюдова Г.В.
Самсонова М.В. см. Чикина С.Ю.
Самсонова М.В., Черняев А.Л., Копылев И.Д., Чикина С.Ю.
Патологическая анатомия легких при ингаляционном поражении многокомпонентной пылью после аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки4, 46
- Сахарова Г.М. см. Чучалин А.Г.
Сахарова Г.М.
Параметр "анионный разрыв" как индикатор дыхательной недостаточности5, 29
- Сахарова И.Я. см. Ковалева Р.Г.
Секретарева Л.Б. см. Черняк А.А.
Семенова Г.Г., Провоторов В.М., Овсянников Е.С.
Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии и спектральной туссофонобарографии6, 56
- Семенова Р.И. см. Дюсембаева Н.К.
Сергеева В.П. см. Иваногло Н.М.
Синицын В.Е. см. Марченков Я.В.
Скворцова Л.А. см. Ковалева Р.Г.
Соболева Л.Г. см. Комлев А.Д.
Соодаева С.К. см. Климанов И.А.
Соодаева С.К. см. Постникова Л.Б.
Соодаева С.К. см. Чикина С.Ю.
Сооронбаев Т.М. см. Куренкеева А.К.

Степанищева Л.А., Игнатова Г.Л., Федосова Н.С., Гребнева И.В., Коваленко В.Н., Садрутдинова Н.Р.
Эффективность вакцины "Пневмо-23" у рабочих с хронической обструктивной болезнью легких2, 56

Степанян И.Э., Комиссарова О.Г.
Успешное применение тиотропиума при бронхиальной обструкции, рефрактерной к короткодействующим бронходилататорам, у пациента с туберкулезом легких и ХОБЛ5, 34

Стрелис А.К. см. Вострикова Е.А.
Суточникова О.А. см. Чучалин А.Г.
Суховская О.А. см. Игнатъев В.А.
Суходоло И.В. см. Пешко Р.И.
Тарадина Н.А. см. Куренкеева А.К.
Тарасенко И.Ю. см. Неклюдова Г.В.
Татарский А.Р., Чикина С.Ю.
Использование шагомера при оценке физической толерантности у легочных больных2, 43

Типикин В.А. см. Иваногло Н.М.
Титова О.Н. см. Игнатъев В.А.
Тихонова А.В. см. Вострикова Е.А.
Тумашова А.Ф. см. Исакова Ж.Т.
Турланов К.М. см. Дюсембаева Н.К.
Учкempiрова Б.Р. см. Куренкеева А.К.
Федосова Н.С. см. Степанищева Л.А.
Филиппова Т.А. см. Яблонский П.К.
Цветкова Л.Н. см. Игнатъев В.А.
Цветкова О.А. см. Чучалин А.Г.
Цой А.Н. см. Чучалин А.Г.
Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В.
Эффективность Симбикорта в реальной клинической практике: результаты Российского национального исследования2, 60

Черняк А.В., Амелина Е.Л., Чикина С.Ю., Аннаева А.А., Айсанов З.Р.
Тренировка инспираторных мышц низкой интенсивности у взрослых больных муковисцидозом4, 39

Черняк Б.А. см. Авдеев С.Н.
Черняк Б.А. см. Краснова Ю.Н.
Черняк Б.А., Секретарева Л.Б., Иванов А.Ф.
Эффективность Беклазона Эко Легкое Дыхание у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в реальной клинической практике6, 88

Чижиков В.В. см. Чикина С.Ю.
Чикина С.Ю. см. Самсонова М.В.
Чикина С.Ю. см. Татарский А.Р.
Чикина С.Ю. см. Черняк А.В.
Чикина С.Ю., Копылев И.Д., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Пашкова Т.Л., Чижиков В.В., Чучалин А.Г.
Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС4, 33
Чикина С.Ю., Соодаева С.К., Копылев И.Д., Пашкова Т.Л., Черняев А.Л., Чучалин А.Г.
Ретроспективный анализ использования N-ацетилцистеина в лечении ликвидаторов Чернобыльской аварии с радионуклидной пневмопатией2, 72

Чубаков Т.Ч. см. Исакова Ж.Т.
Чучалин А.Г. см. Айсанов З.Р.
Чучалин А.Г. см. Анаев Э.Х.
Чучалин А.Г. см. Климанов И.А.
Чучалин А.Г. см. Либман О.Л.
Чучалин А.Г. см. Марченков Я.В.
Чучалин А.Г. см. Путилин А.М.
Чучалин А.Г. см. Чикина С.Ю.

Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Андреева С.А.
Гиперреактивность бронхов у курящих людей и ее коррекция с помощью Форадилы во время отказа от курения5, 49

Чучалин А.Г., Белевский А.С., Овчаренко С.И., Королева И.А.
Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? Результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ5, 19

Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.А.
Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой6, 94

Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Гайдар Е.Н., Гончарова Т.А., Суточникова О.А., Цветкова О.А., Черейская Н.К.
Роль Альмитрина в терапии хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ. Открытое Проспективное Мультицентровое Исследование1, 81

Шабыевеева С.Б. см. Куренкеева А.К.
Шкляревич Н.А. см. Игнатъев В.А.
Шугинин И.О. см. Либман О.Л.
Шульженко А.Е. см. Курбачева О.М.
Юсупова Э.У. см. Исакова Ж.Т.
Яблонский П.К., Николаев Г.В., Филиппова Т.А., Петрунькин А.М.
Отбор пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для хирургической редукции объема легких3, 86

Обзоры

Авдеев С.Н. см. Попова К.А.
Авдеев С.Н. см. Царева Н.А.
Авдеев С.Н.
Легочная гиперинфляция у больных хронической обструктивной болезнью легких5, 82

Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Чучалин А.Г.
Пневмония как причина острой дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ5, 115

Аверьянов А.В. см. Пашкова Т.Л.
Аверьянов А.В., Поливанов Г.Э.
Роль компьютерной томографии в количественной оценке эмфиземы легких у больных ХОБЛ5, 97

Аверьянов А.В., Поливанова А.Э.
Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания5, 74

Ахметов Р.Х. см. Васильева О.С.
Бабак С.Л., Горбунова М.В., Голубев Л.А.
Современная диагностика и лечение дыхательных расстройств во время сна в терапевтической практике5, 104

Бабанов С.А. см. Косарев В.В.
Баймаканова Г.Е. см. Авдеев С.Н.
Балдуева М.Ф. см. Биличенко Т.Н.
Батын С.З. см. Васильева О.С.
Батыршин Р.Ф. см. Визель А.А.
Беляев Д.Л. см. Васильева О.С.
Биличенко Т.Н.
Методологические аспекты оценки влияния качества атмосферного воздуха на формирование болезней органов дыхания у населения4, 94

Биличенко Т.Н., Балдуева М.Ф.
Значимость измерения окиси азота выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания6, 118

Бодрова Т.Н. см. Тетенев Ф.Ф.

Васильева О.С., Казакова Г.А., Батын С.З., Ахметов Р.Х., Беляев Д.Л. Латексная аллергия как проблема профессиональной заболеваемости	5, 57
Визель А.А., Пронина Е.Ю., Визель И.Ю., Сафин И.Н., Батыршин Р.Ф., Юнусова М.А. Опыт применения короткодействующих ингаляционных холиноблокаторов при лечении больных с бронхообструктивным синдромом	2, 116
Визель И.Ю. см. Визель А.А. Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени	1, 103
Голубев Л.А. см. Бабак С.Л. Горбунова М.В. см. Бабак С.Л. Емельянов А.В. Роль формотерола в лечении бронхиальной астмы	4, 116
Зубаирова П.А. см. Авдеев С.Н. Казакова Г.А. см. Васильева О.С. Климанов И.А. см. Лисица А.В. Княжеская Н.П., Потапова М.О. Формотерол (Форадил) в комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности	1, 108
Косарев В.В., Бабанов С.А. Тенденции формирования и возможные пути профилактики табачной зависимости (по данным эпидемиологических исследований)	3, 119
Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А., Чучалин А.Г. Роль фосфолипидов в патогенезе и терапии бронхиальной астмы	4, 112
Пашкова Т.Л., Аверьянов А.В. Диагностика и варианты течения хронического кашля	4, 89
Поливанов Г.Э. см. Аверьянов А.В. Поливанова А.Э. см. Аверьянов А.В. Попова К.А., Авдеев С.Н. Значение натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности и других заболеваний	4, 106
Потапова М.О. см. Княжеская Н.П. Пронина Е.Ю. см. Визель А.А. Сафин И.Н. см. Визель А.А. Сахаутдинов А.М. см. Сухова Е.В. Соодаева С.К. см. Лисица А.В. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания	5, 122
Сухов В.М. см. Сухова Е.В. Сухова Е.В., Сухов В.М., Сахаутдинов А.М. Многофакторный анализ причин страха у больных туберкулезом легких	3, 125
Тетенев К.Ф. см. Тетенев Ф.Ф. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Тетенев К.Ф. Вопросы исследования биомеханики дыхания	2, 109
Царева Н.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия	6, 103
Черняк Б.А. Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: клинко-патогенетическое обоснование	2, 121
Чикина С.Ю. Клиническая эффективность и безопасность беклометазона при ХОБЛ	5, 63

Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н. Чучалин А.Г. см. Лисица А.В. Чучалин А.Г. см. Царева Н.А. Шмелев Е.И. Бронхиальная обструкция при болезнях органов дыхания и бронходилатирующие средства	6, 112
---	--------

Заметки из практики

Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Мерзоева З.М. Обострение идиопатического легочного фиброза	4, 123
Вильданова Л.Р. см. Волкова Л.И. Волкова Л.И., Падеров Ю.М., Вильданова Л.Р. Остеохондропластическая трахеобронхопатия: клинко-морфологическое наблюдение	1, 117
Мерзоева З.М. см. Авдеев С.Н. Падеров Ю.М. см. Волкова Л.И. Самсонова М.В. см. Авдеев С.Н. Черняев А.Л. см. Авдеев С.Н.	

История медицины

Дж. Камро-мл. "Жемчужное" зерно: История стрептомицина. От Ваксмана к Ваксману	3, 62
--	-------

Ретроспектива

Комро-мл. Дж. Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO)	6, 53
---	-------

Лекции

Антонов Н.С. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний в России	4, 83
--	-------

Организационные вопросы здравоохранения

Резников Д.А. Менеджмент качества медицинской помощи — залог безопасности лечения больного	6, 126
--	--------

Юбилейные даты

Василий Иванович Трофимов. К 60-летию со дня рождения	5, 127
Зильбер Анатолий Петрович. К 75-летию со дня рождения	1, 115
Минкайлов Кура-Магомед Омарович. К 70-летию со дня рождения	6, 124

Некрологи

Памяти профессора Александра Исааковича Борохова	1, 119
Памяти профессора Владимира Петровича Сильвестрова	1, 121
Памяти профессора Инны Григорьевны Даниляк	1, 120
Новости ERS	1, 128; 2, 128; 3, 128; 4, 128; 5, 128; 6, 128



Одной из актуальных тем Европейское респираторное общество считает связь инфекций верхнего и нижнего отделов дыхательных путей. Очевидны были их анатомическое сходство и различия, но оставалось неясным, какие механизмы приводят к тому, что острое респираторное вирусное заболевание (ОРВИ) верхнего отдела дыхательных путей распространяется на нижний. Это первый вопрос, на который хотело бы найти ответ международное научное сообщество. Есть и второй вопрос: существует ли определенный тип людей — фенотип, имеющий более высокую чувствительность и предрасположенность именно к распространению ОРВИ? Всемирная организация здравоохранения создала специальную научную группу, которая исследует эту проблему. Из всех существующих вирусов, поражающих человека, выделяют порядка 100 серотипов риновирусов, наиболее изучены из которых 16-й и 39-й. При ОРВИ, которое проявляется такими известными признаками, как заложенность носа, обильная ринорея, боль при глотании, вялость, повышение температуры тела, на второй-третий день у большинства пациентов, как правило, инфекция переходит на более низкие отделы дыхательных путей. Выявлено, что за этот короткий

период формируются определенные молекулярные биологические процессы, способствующие внедрению риновируса в эпителиальные клетки нижних отделов дыхательных путей. Такими маркерами являются внутриклеточные адгезивные молекулы 1-го типа (ICAM-1). Они предоставляют рецепторное поле для внедрения риновируса, и у лиц, переносящих острый ринит, происходит репликация находящихся ниже отделов дыхательных путей. В последние годы установлено, что к этому присоединяется еще и функция ТОЛ-рецепторов, особенно 3-го типа, которые открывают ворота в апикальной части эпителиальных клеток для проникновения вирусов. Организм отвечает на это общими системными реакциями, к которым относятся, например, вирусемия, когда вирус попадает в кровь и циркулирует там (встречается в более 15 % случаев), и реакции со стороны свертывающей системы крови, когда повышается фибриноген и возрастает склонность к тромбообразованию. Эти новые данные позволяют понять, почему, казалось бы, изначально безобидный насморк способен впоследствии привести к таким осложнениям, как инфаркт миокарда, инсульт, некоторые другие заболевания, связанные с нарушением системы коагулообразования. Кроме того, связь инфекций верхнего и нижнего отделов дыхательных путей лежит в основе таких заболеваний, как бронхоолиты, но у лиц, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА), она проявляется особым образом. Такие больные предрасположены к возникновению и к развитию острых вирусных заболеваний. Это в первую очередь связано с тем, что в течение ХОБЛ и БА существуют механизмы, которые действуют в вышеуказанных рецепторных зонах и способствуют проникновению РНК-вируса непосредственно в эпителиальные клетки дыхательных путей.

Пульмикорт®



Суспензия®



Единственный глюкокортикостероид для небулайзерной терапии¹

Показания к применению:

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких, как поддерживающее противовоспалительное лечение глюкокортикостероидами для взрослых и детей, начиная с 6 месячного возраста

Режимы дозирования:

	Дети (от 6 мес)	Взрослые
рекомендованные начальные дозы	0,25-0,5 мг/сутки	1-2 мг/сутки
поддерживающая терапия	0,25-2 мг/сутки	0,5-4 мг/сутки

Применять рекомендуется 1 или 2 раза в сутки.

Рекомендуемые дозы не зависят от массы тела!

При достижении стабильного контроля необходимо понизить дозу до наименьшей эффективной.

Дозы Пульмикорта суспензии для небулизации:

Доза в мг	Объём суспензии Пульмикорта для небулизации	
	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл
0,25	1 мл*	-
0,50	2 мл	-
0,75	3 мл	-
1,00	-	2 мл
1,50	-	3 мл
2,00	-	4 мл

*Необходимо добавить 0,9% NaCl до объёма 2 мл

Противопоказания Вашего ребёнка:

- Пульмикорт суспензия применяется для ингаляций с использованием соответствующего небулайзера, оснащённого мундштуком и специальной маской. Небулайзер соединяется с компрессором для создания необходимого воздушного потока (5-8 л/мин), объём заполнения небулайзера должен составлять 2-4 мл.
- Для применения Пульмикорта суспензии не подходят ультразвуковые небулайзеры!
- Пульмикорт суспензию можно смешивать с 0,9% раствором натрия хлорида или с растворами тербуталина, сальбутамола, натрия хромогликата и интротропиума бромидом.
- После ингаляции следует прополоскать рот водой.
- Если Вы пользуетесь маской, убедитесь, что при ингаляции маска плотно прилегает к лицу. После ингаляции протрите кожу лица водой.

1. Зарегистрированный в России с 1999 года, Рег. Св. № 013525/01-2002.

Для получения дополнительной информации о препарате
обращайтесь в представительство компании:

AstraZeneca

АстраЗенека ЮК Лимитед

119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, дом 24, строение 1,
тел. +7-495-799-5699, факс. +7-495-799-5698