

А.С.Белевский

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

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

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

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

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

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

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

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

Таблица 1
Результаты сравнения групп больных, лечившихся
тиотропием бромидом и плацебо

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

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

В табл. 1 приведены основные результаты исследования.

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

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

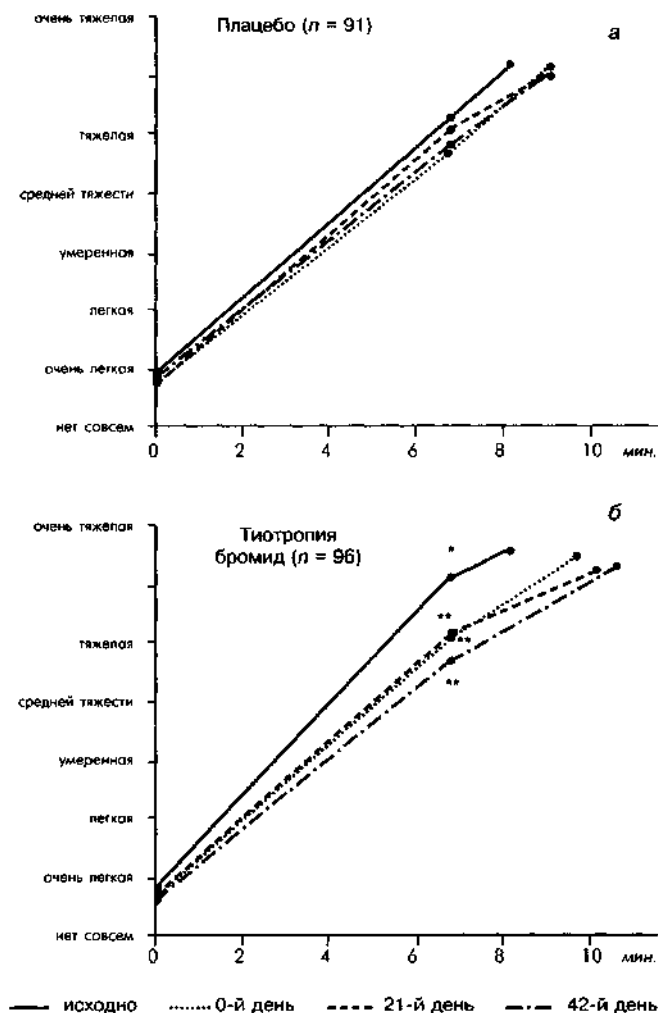


Рис. 1. Интенсивность одышки в покое и в конце физической нагрузки в точке времени на изолинии (значения соотнесены с исследовательскими центрами и исходными значениями на 5-й день в покое (SE от 0,08 до 0,23)

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

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

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

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

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

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

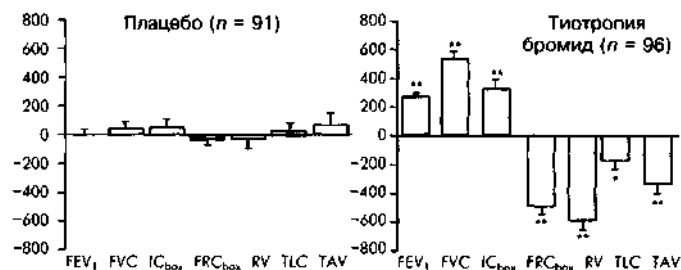


Рис. 2. Функция легких в покое: изменения от исходного уровня на 42-й день

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

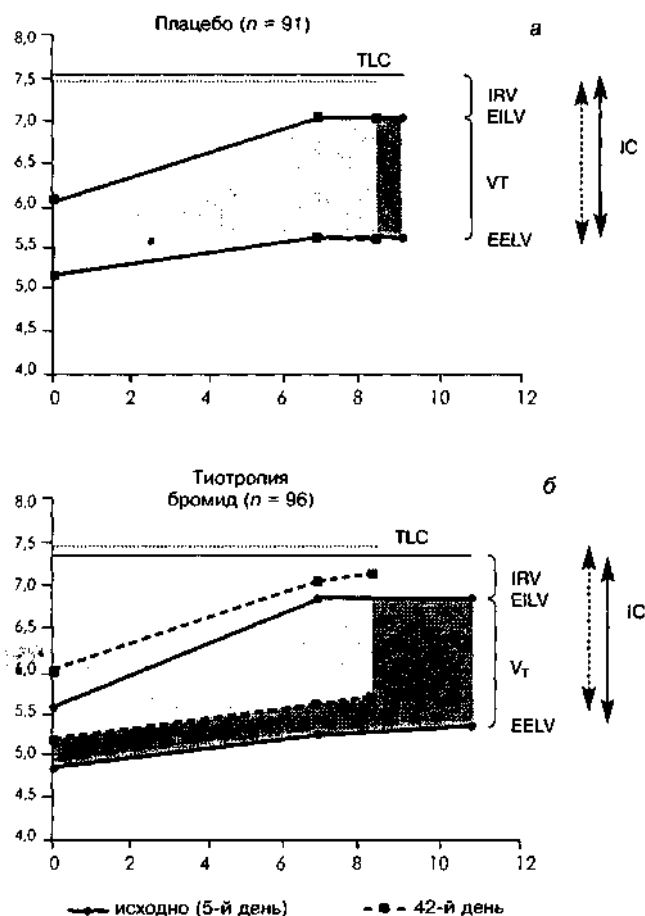


Рис. 3. Операционные легочные объемы во время физической нагрузки исходно и на 42-й день

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

краеугольные камни проблемы качества жизни у больных ХОБЛ.

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

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

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

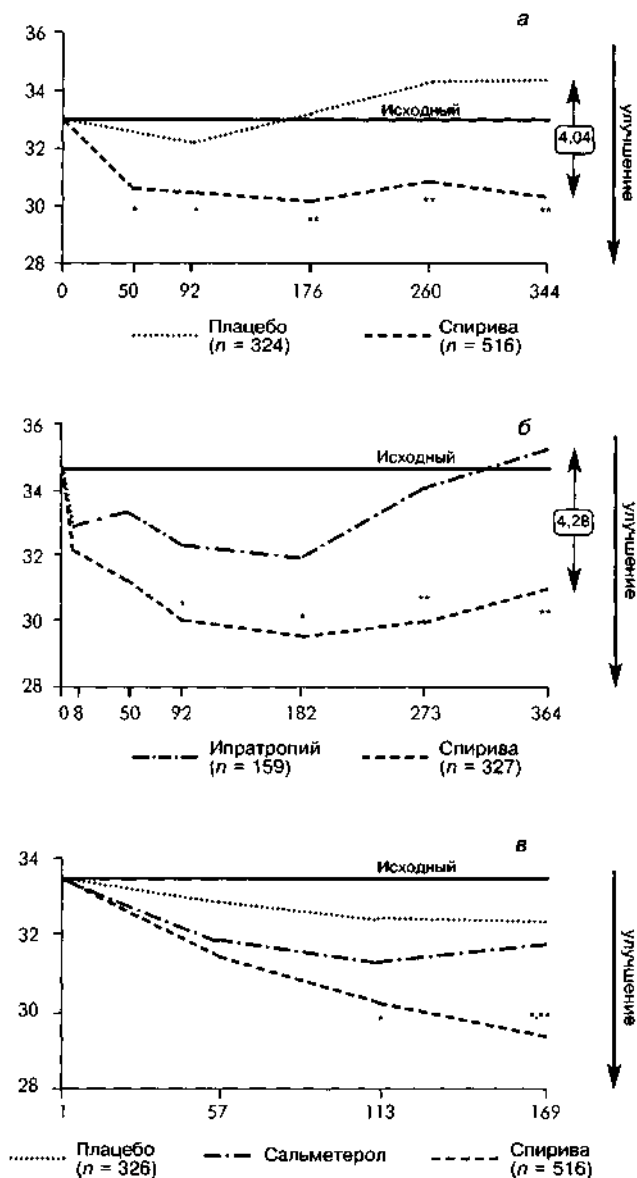


Рис. 4. Изменение оценки Воздействия заболевания по РОСГ — улучшение качества жизни, обусловленное состоянием здоровья, при приеме СПИРИВЫ®:

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

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

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

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

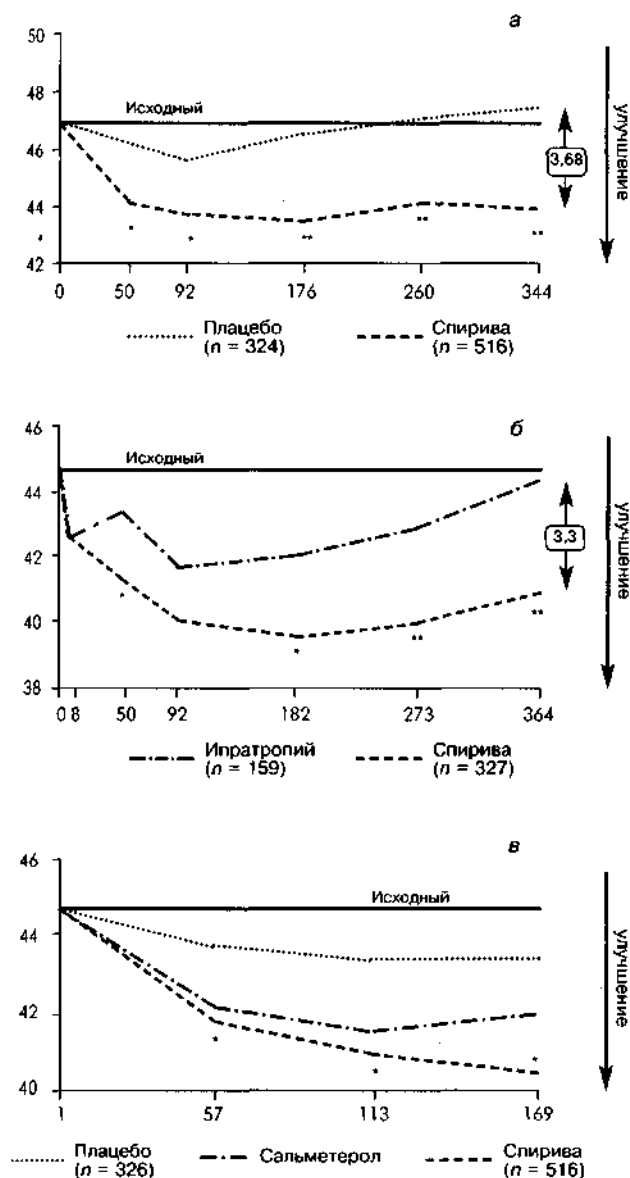


Рис. 5. Общий балл по РОСГ — улучшение качества жизни при приеме СПИРИВЫ®:

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 2

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

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

Поступила 05.05.2004