

Альмитрин при хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ

С.Н. Авдеев, О.А. Суточникова, Б.А. Черняк, Т.И. Мартыненко, А.Г. Чучалин

Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) является одним из наиболее частых и неблагоприятных осложнений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Возможности терапии ХДН ограничены: единственным эффективным средством, способным улучшить выживаемость больных с ХДН при ХОБЛ, является кислород [2, 3]. Однако положительные эффекты кислородотерапии показаны только при выраженной гипоксемии (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови $PaO_2 < 55$ мм рт. ст.), тогда как у больных с умеренной гипоксемией (PaO_2 55–70 мм рт. ст.) кислород не имеет преимуществ перед плацебо [4]. Это, вероятно всего, связано не с отсутствием положительного физиологического действия кислородотерапии, а с другими факторами: ее неудобством и обременительностью, приводящими к низкому комплайнсу [5].

Сергей Николаевич Авдеев – докт. мед. наук, зав. лаб. дыхательной недостаточности и интенсивной терапии НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва.

Ольга Анатольевна Суточникова – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва.

Борис Анатольевич Черняк – профессор, зав. кафедрой пульмонологии и аллергологии Иркутского института усовершенствования врачей, г. Иркутск.

Татьяна Ивановна Мартыненко – докт. мед. наук, зав. пульмонологическим отд. Алтайского краевого пульмонологического центра, г. Барнаул, главный пульмонолог Алтайского края.

Александр Григорьевич Чучалин – профессор, академик РАМН, директор НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва.

Единственной альтернативой кислородотерапии у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией на сегодняшний день является фармакологический препарат альмитрин (Арманор). В основе механизма его действия лежит нормализация вентиляционно-перфузионных отношений и увеличение альвеолярной вентиляции, вследствие чего происходит повышение PaO_2 на 5–9 мм рт. ст. [6–8]. Эффективность альмитрина при ХДН у больных ХОБЛ была показана в ряде исследований [6–9], однако опыта применения альмитрина в России нет.

Представленные данные являются частью проводимого российского мультицентрового исследования эффективности альмитрина у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией.

Материал и методы

В проспективное открытое несравнительное исследование длительностью 7 мес были включены больные с ХОБЛ, наблюдавшиеся в трех центрах (Москва, Иркутск, Барнаул). Диагноз ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [10].

Все пациенты отвечали следующим **критериям включения**:

- возраст >45 лет;
- стаж курения >10 пачек/лет;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $<60\%$ от должных значений (после теста с бронхолитиком);
- отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) $<70\%$ (после теста с бронхолитиком);
- прирост ОФВ₁ после ингаляции бронхолитиков $<12\%$ (и менее 200 мл);
- умеренная гипоксемия: 55 мм рт. ст. $< PaO_2 \leq 70$ мм рт. ст. (в стабильных

условиях, не ранее 4 нед после обострения).

Критериями исключения являлись:

- наличие в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита;
- эозинофилия периферической крови $>600/\text{мм}^3$;
- застойная сердечная недостаточность, рак легкого, тромбоэмболия ветвей легочной артерии;
- ожирение (индекс массы тела $>35 \text{ кг}/\text{м}^2$);
- проведение длительной кислородотерапии на дому;
- неспособность пациента правильно выполнить дыхательный маневр при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД).

Терапия Арманором осуществлялась по следующей схеме: 1–2 таблетки в сутки (1 мг/кг/сут, но не более 100 мг/сут) в два приема во время еды. Пациенты принимали Арманор в течение 3 мес, затем делался перерыв на 1 мес, и вновь назначали препарат на срок 2 мес.

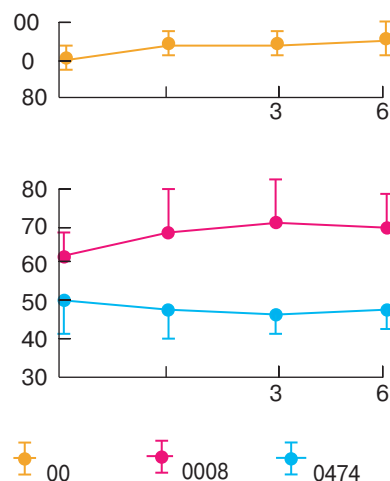


Рис. 1. Динамика показателей газов крови.

Во время исследования разрешалось использование: β_2 -агонистов, антихолинергических препаратов, теofilлинов, таблетированных и ингаляционных глюкокортикостероидов, антибиотиков (коротким курсом), кислорода (курсом менее 14 дней), вакцин. Запрещался прием респираторных стимуляторов (в том числе диакарба) и альмитрина в виде других форм (сочетание альмитрина и раубазина – Дуксил).

Методы исследования:

- газовый состав артериальной крови [11]: исходно, через 3 и 6 мес;
- ФВД (петля поток–объем) [12]: исходно, через 3 и 6 мес;
- тест с 6-минутной ходьбой (оценка пройденного расстояния, диспноэ по Borg и снижения SaO_2 – сатурации гемоглобина кислородом) [13]: исходно, через 2 нед, 1, 3 и 6 мес;
- взвешенная балльная оценка клинических симптомов (одышки, кашля, количества и цвета мокроты) [14]: исходно, через 1, 2, 3, 4 и 6 мес;
- оценка качества жизни по шкале SF-36 [15]: исходно, через 3 и 6 мес;
- доплер-эхокардиография с определением систолического давления в легочной артерии [16]: исходно и через 6 мес;
- оценка осложнений (парестезии, диспноэ и др.): постоянно на протяжении исследования.

Результаты исследования

В исследование были включены 32 больных ХОБЛ (24 мужчины, 8 женщин, средний возраст $60,4 \pm 9,9$ лет, индекс массы тела $23,8 \pm 3,1$ кг/м²). Длительность заболевания составила $18,8 \pm 10,0$ лет, стаж курения – $38,4 \pm 13,4$ пачек-лет. В течение последнего года пациенты перенесли в среднем $2,4 \pm 0,7$ обострения основного заболевания. Все больные имели тяжелую стадию ХОБЛ, что отражали показатели ФВД и газов артериальной крови:

ОФВ ₁	$0,93 \pm 0,32$ л
	($30,4 \pm 10,5\%$ от должного)
ФЖЕЛ	$2,01 \pm 0,64$ л
	($51,6 \pm 15,0\%$ от должного)
Диспноэ (MRC)	$3,7 \pm 1,0$ баллов
PaO_2	$62,0 \pm 5,8$ мм рт. ст.
PaCO_2	$49,8 \pm 8,5$ мм рт. ст.
pH	$7,40 \pm 0,04$
SaO_2	$90,8 \pm 2,2\%$

На протяжении периода исследования у больных отмечалось улучшение газометрических показателей: до-

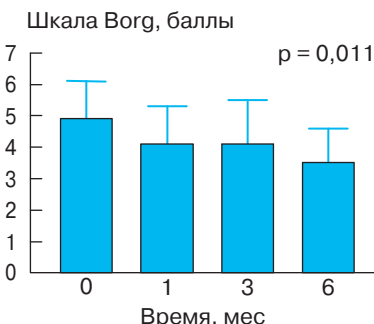
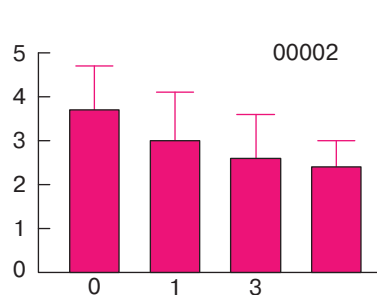


Рис. 2. Изменение показателей диспноэ (объяснения в тексте).

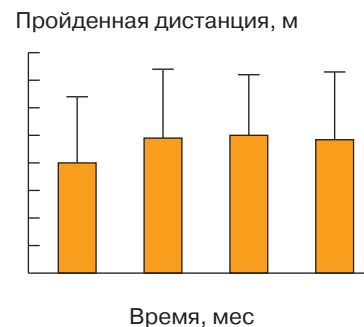


Рис. 3. Динамика результатов теста с 6-минутной ходьбой: пройденная дистанция и SaO_2 в конце теста.

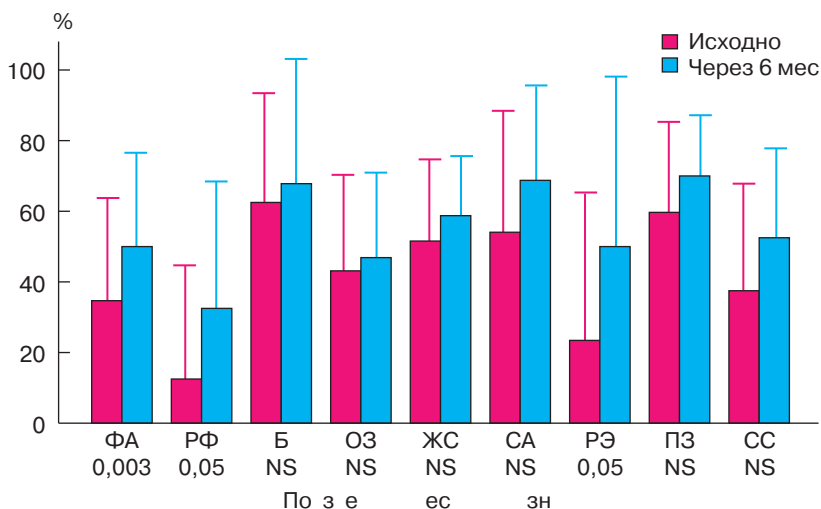


Рис. 4. Изменение показателей качества жизни (объяснения в тексте; NS – различия недостоверны).

стоверный прирост PaO_2 ($p = 0,008$) и SaO_2 ($p = 0,021$), небольшое снижение парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови PaCO_2 ($p = 0,47$) (рис. 1). Значимые изменения этих показателей были достигнуты уже через 1 мес приема Арманора, а максимальное улучшение наблюдалось через 3 мес.

Значимо улучшилась клиническая картина: общее количество баллов по шкале Paggiaro от $8,6 \pm 1,7$ снизилось

через 1, 3 и 6 мес до 6,8; 6,2 и 5,4 соответственно ($p = 0,001$). Достоверные положительные изменения были выявлены при оценке диспноэ как во время повседневной активности больных (изменение по шкале MRC, $p = 0,0002$), так и после выполнения заданной физической нагрузки – теста с 6-минутной ходьбой (изменение по шкале Borg, $p = 0,011$) (рис. 2).

На фоне приема Арманора улучшилась толерантность больных к

физическим нагрузкам, что нашло отражение в результатах теста с 6-минутной ходьбой: пройденная дистанция возросла через 1 мес и в дальнейшем оставалась стабильной до конца исследования; также уменьшилась выраженность десатурации в конце нагрузочного теста (рис. 3).

При оценке качества жизни больных ХОБЛ по шкале SF-36 в течение периода исследования было выявлено достоверное улучшение таких доменов, как “физическая активность” (ФА), “роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности” (РФ), “роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности” (РЭ), отмечена тенденция к положительным изменениям в областях “жизнеспособность” (ЖС), “психическое здоровье” (ПЗ), “сравнение самочувствия” (СС) и практически не изменилась оценка “боли” (Б), “общего восприятия здоровья” (ОЗ) и “социальной активности” (СА) (рис. 4).

В процессе исследования параметры ФВД также претерпели небольшие сдвиги: отмечен статистически достоверный прирост ФЖЕЛ от $2,01 \pm 0,64$ до $2,29 \pm 0,57$ л ($p = 0,01$), однако ОФВ₁

достоверно не изменился (прирост от $0,93 \pm 0,32$ до $1,02 \pm 0,29$ л, $p = 0,064$).

На фоне приема Арманора не было отмечено нарастания легочной гипертензии, систолическое давление в легочной артерии оставалось стабильным: исходно 44 ± 11 мм рт. ст., через 6 мес 45 ± 14 мм рт. ст., $p = 0,96$.

Тяжелые побочные реакции, вследствие которых больные предпочли отказаться от продолжения терапии Арманором, наблюдались у 5 человек (усиление диспноэ – у 2, парестезии, головная боль, тошнота – по 1 случаю).

Выводы

Альмитрин у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией:

- улучшает оксигенацию артериальной крови;
- уменьшает диспноэ в покое и во время физической нагрузки;
- улучшает качество жизни;
- является относительно безопасным препаратом.

Список литературы

1. Zielinski J. // Monaldi Arch. Chest Dis. 2003. V. 59. P. 240.
2. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group // Ann. Intern. Med. 1980. V. 93. P. 391.
3. Medical Research Council Working Party // Lancet. 1981. V. 1. P. 681.
4. Gyrecka D. et al. // Thorax. 1997. V. 52. P. 674.
5. Avdeev S.N. et al. // Monaldi Arch. Chest Dis. 1999. V. 54. P. 61.
6. Voisin C. et al. // Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1987. V. 23. Suppl. 11. P. 169.
7. Weitzenblum E. et al. // Rev. Mal. Respir. 1992. V. 9. P. 455.
8. Bardsley P.A. et al. // Eur. Respir. J. 1992. V. 5. P. 1054.
9. Gyrecka D. et al. // Respiration. 2003. V. 70. P. 275.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701. The 2003 report is available on www.goldcopd.com.
11. Williams A.J. // BMJ. 1998. V. 317. P. 1213.
12. Quanjer Ph.H. et al. // Eur. Respir. J. 1993. V. 6. Suppl. 16. P. 5.
13. Enright P.L., Sherrill D.L. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. P. 1384.
14. Paggiaro P.L. et al. // Lancet. 1998. V. 351. P. 773.
15. Ware J.E., Sherbourne C.D. // Med. Care. 1992. V. 30. P. 473.
16. Yock P.G., Popp R.L. // Circulation. 1984. V. 70. P. 657.

Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 66 руб., на один номер – 33 руб.

Подписной индекс 81166.



Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них. Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 30 руб., на один номер – 15 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати” в разделе “Журналы России”.