

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ В СРАВНЕНИИ С МОНОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

© 2012 Дадиева С.М., Масуев К.А., Кадаева Д.А., Ибрагимова М.И.
Дагестанская государственная медицинская академия

В исследовании с участием 58 пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) проводилась оценка эффективности антихолинергического препарата тиотропиум бромид, как в монотерапии, так и в комбинации с симпатомиметиком формотеролом. Исследовалось влияние на параметры функции внешнего дыхания, эхокардиографии, клиническую симптоматику. Показано, что комбинация препаратов тиотропиум бромид и формотерола обладает некоторыми преимуществами по влиянию на бронхиальную проходимость, на уровень давления в легочной артерии, клиническую симптоматику (кашель, выделение мокроты и одышка) в сравнении с монотерапией тиотропиум бромидом.

The research with participation of 58 elderly patients with COPD was carried to assess the efficiency of an anticholinergic medication tiotropium bromide both in the monotherapy and combined with the sympathomimetic formoterol. The aim was to monitor the effect on pulmonary function, echocardiography, and clinical symptoms. It is shown that the combination of medication tiotropium bromide and formoterol has better results on influencing the bronchial passages, controlling level of the pressure in the pulmonary artery, and improving clinical symptoms (cough, breathlessness, and production of sputum) compared with the monotherapy with the tiotropium bromide.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пожилые больные, тиотропиум бромид, беродуал.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, elderly patients, tiotropium bromide, berodual.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одну из лидирующих позиций среди причин смерти во всем мире [3,4.С.110.С.3-14]. Именно поэтому решение проблемы ее эффективного лечения имеет сегодня очень важное социально-экономическое значение и обуславливает поиск новых подходов и лекарственных препаратов.

Препаратами первой линии для лечения больных ХОБЛ являются бронходилататоры, основными среди которых являются антихолинергические средства и В₂ агонисты. Регулярное применение длительно действующих бронходилататоров более эффективно и удобно по сравнению с

терапией коротко действующими бронходилататорами [2. С. 73-81].

Существуют данные о том, что комбинация В₂ агонистов и антихолинергических препаратов более эффективна, чем каждый из них в отдельности. Именно поэтому целью нашей работы явилась оценка эффективности антихолинергического препарата тиотропиум бромид как в монотерапии, так и в сочетанном применении с В₂ агонистом формотеролом у лиц пожилого и старческого возраста с ХОБЛ III-IV ст. [1. С. 478-485].

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре госпитальной терапии №2 ДГМА на базе

Медицинского центра «Госпиталь ветеранов ВОВ» МЗ Республики Дагестан с 2008 по 2011 гг..

В открытое рандомизированное исследование в параллельных группах продолжительностью 6 месяцев были включены 58 стационарных больных мужского и женского пола в возрасте от 60 до 89 лет, с подтвержденным на момент начала исследования диагнозом ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени (по классификации Европейского респираторного общества).

Критерием включения в исследование было наличие установленного диагноза ХОБЛ III-IV стадии, возраст от 60 лет и старше. Из исследования исключались пациенты с индивидуальной непереносимостью намеченных для терапии препаратов, больные с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, неспособные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД). От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Средний возраст больных составил $72,27 \pm 8,09$ лет. Распределение больных по возрастным группам проводили согласно классификации ВОЗ (пожилые – 60 – 74 года, лица старческого возраста – старше 75 лет).

На этапе вводного периода выбыло 4 больных, из них 3 по причине неявики на второй визит (не связанной с изменением состояния здоровья), 1 – вследствие индивидуальной непереносимости препарата. Остальные больные (58 человек) в связи с задачами исследования были разделены на две группы методом случайной выборки. Пациенты 1-й группы ($n=30$) – получали титропиум бромид в дозе 18 мкг/сут, во 2-й группе ($n=28$) – получали комбинированную терапию – титропиум бромид в дозе 18 мкг/сут и формотерол в дозе 12 мкг 2 раза в сутки.

При наличии признаков внутрибронхиальной инфекции пациентам назначалась антибактериальная терапия (цефалоспорины второго-третьего поколения, макролиды, респираторные

фторхинолоны). Кроме того, всем больным назначались муколитические препараты (амбробене).

При постановке диагноза ХОБЛ у обследованных больных руководствовались рекомендованными критериями по программе GOLD 2010, диагноз был подтвержден данными клинико-инструментальных, лабораторных исследований. Наряду с общепринятым обследованием были проведены эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате «Toshiba», исследование ФВД на аппарате «Super-spiro» (MicroMedicalLtd) исходно и через 2 и 6 месяцев терапии.

Количественная оценка основных симптомов ХОБЛ проводилась по балльной системе. Для её разработки оценки одышки использовалась модифицированная шкала MedicalResearchCouncil, для оценки кашля и мокроты – рекомендации НИИ пульмонологии МЗ РФ.

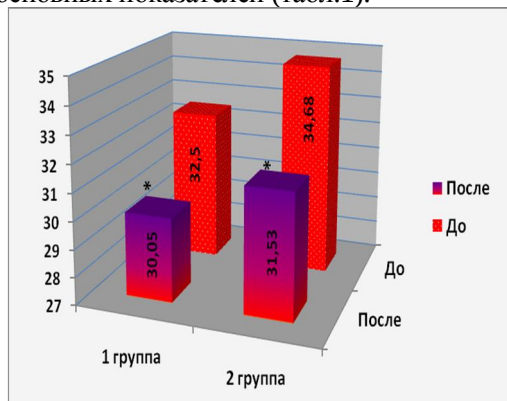
Статистический анализ проводился с помощью программы «STATISTICA 6.0». При нормальном распределении признака результаты представлялись в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения (s). В случае распределения количественного признака, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала – значения 25-го и 75-го перцентилей ($Me[25p;75p]$). За уровень статистической значимости принималась величина $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На фоне проведенного лечения давление в легочной артерии достоверно снижалось в обеих группах больных. В группе пациентов, получавших монотерапию титропиум бромидом – на 7,2 % – с $31,8 \pm 2,5$ до $29,35 \pm 1,53$ мм Нг ($p < 0,001$), в группе пациентов, получавших комбинацию титропия и формотерола СДЛА снизилось на 9,0 % – с $34,68 \pm 9,9$ до $31,53 \pm 5,23$ мм Нг ($p < 0,001$), что было несколько выше, чем в 1-ой группе исследования (рис 1).

Данные функции внешнего дыхания показали, что в процессе терапии у больных обеих групп на фоне приема

бронхолитиков произошло увеличение основных показателей (табл.1).



* $p < 0,001$ – по сравнению с исходным показателем.

Рис. 1. Динамика уровня СДЛА в группах сравнения

Таблица 1
Сравнение динамики показателей спирографии в группах исследования

Показатель	На фоне приема тиотропиум бромид		
	Исходно	2 месяца	6 месяцев
ЖЕЛ	53,8±10,3	56,14±11,06	61,77±13,65***
ФЖЕЛ	53,0±10,1	58,4±10,96***	62,2±13,31***
ОФВ ₁	40,1±11,4	45,72±12,32***	50,33±14,49***
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	76,9±19,2	78,4±18,21	78,61±16,19
МОС 25%	30,3±15,5	35,12±17,67**	37,07±22,36**
МОС 50%	28,9±19,1	31,31±19,73	32,96±19,79*
МОС 75%	25,6±13,9	30,06±17,22**	31,36±19,21**
Показатель	На фоне приема тиотропиум бромид и формотерола		
	Исходно	2 месяца	6 месяцев
ЖЕЛ	48,0±12,1	53,76±12,05**	61,55±10,45***
ФЖЕЛ	55,1±11,3	59,63±12,24	67,23±13,07***
ОФВ ₁	30,4±11,6	46,81±12,07***	51,77±13,03***
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	73,7±17,5	74,62±18,12	75,29±15,91
МОС 25%	30,0±18,0	31,77±18,89*	36,98±16,53*
МОС 50%	28,9±13,9	29,79±12,81	33,95±11,68
МОС 75%	26,4±14,7	28,97±14,04***	28,99±14,33**

Примечание: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ – по сравнению с исходными показателями. Жирным выделены значения, по которым было установлено статистически значимое ($p < 0,05$) изменение между 2 и 6 месяцев терапии

При изучении динамики показателей спирографии пациентов первой группы к концу 2 месяца применения тиотропиум бромид отмечалось увеличение всех показателей, однако статистически значимо повысились показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁ и МОС25, МОС75 (p на уровне 0,01; 0,001). По истечении 6 месяцев исследования показатели продолжали увеличиваться по сравнению с

исходными, статистически значимый прирост отмечался такими показателями, как ЖЕЛ на 8,0 (с 53,8±10,3 до 61,77±13,65, $p < 0,001$), ФЖЕЛ – на 9,2 (с 53,0±10,1 до 62,2±13,31, $p < 0,001$), ОФВ₁ – на 10,2 (с 40,1 до 50,33±14,49 $p < 0,001$), МОС25 – на 6,7 (с 30,3±15,5 до 37,07±22,36, $p < 0,01$), МОС50 – на 4,06 (с 28,9±19,1 до 32,96±19,79, $p < 0,05$), и

МОС75 – на 5,8 (с 25,6±13,9 до 31,36±19,21, $p<0,05$).

У больных, получавших комбинированную терапию тиотропиум бромид + формотерол, достоверно выросли от исходного уровня через 2 месяца терапии и превышали его в дальнейшем до 6 месяцев терапии изменения ЖЕЛ – на 13,5 (с 48,0±12,1 до 61,55±10,45, $p<0,001$), ФЖЕЛ – на 12,13 (с 55,1±11,3 до 67,23±13,07, $p<0,001$) и ОФВ1 на 11,3 (с 40,4±11,6 до 51,77±13,03), МОС25 – на 6,98 (с 30,0±18,0 до 36,98±16,53, $p<0,05$), МОС50 – на 5,05 (с 28,9±13,9 до 33,95±11,68, $p<0,05$), МОС75 – на 2,6 (с 26,4±14,7 до 28,99±14,33, $p<0,01$).

Прирост индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) в течение 6 месяцев исследования на фоне бронхолитической терапии в 1-й группе составил 1,41 (с 76,9±20,2 до 78,61±16,19), во 2-й группе – 1,6 (с 73,7±17,5 до 75,29±15,91), однако статистически значимой динамики между показателями не было выявлено (в среднем $p>0,61$).

Таким образом, результаты проведенного спирометрического исследования продемонстрировали некоторые преимущества по влиянию на бронхиальную проходимость комбинированной терапии тиотропиум бромидом + формотеролом в сравнении с монотерапией тиотропиум бромидом. Подтверждением этому является и более выраженное улучшение показателя ФЖЕЛ на фоне комбинации тиотропий + формотерол, так как ФЖЕЛ – это косвенный диагностический признак симптома «воздушной ловушки», развивающегося вследствие

преждевременного экспираторного закрытия дыхательных путей. Устранение «воздушной ловушки», а, следовательно, и гиперинфляции приводит к уменьшению выраженности одышки и улучшению переносимости физической нагрузки.

По данным проведенного нами ЭхоКГ исследования, у 83,07% обследованных больных была выявлена легочная гипертензия – СДЛА ≥ 30 мм.рт.ст (33,42±4,01 мм.рт.ст), которая носила в большинстве случаев, умеренный характер.

В клинической картине у большинства пациентов, получающих терапию бронхолитиками, в группах исследования на фоне лечения снизилось количество предъявляемых жалоб по сравнению с периодом до начала терапии, отмечалась значительная положительная динамика течения заболевания: улучшение общего самочувствия, уменьшение выраженности респираторных симптомов - одышки в покое, уменьшение одышки при спокойной ходьбе, кашля; увеличение толерантности к физическим нагрузкам. У 49 (75,4%) больных исчезли хрипы в легких. ЧДД снижалась в обеих группах пациентов.

Следует отметить, что в группе пациентов, получавших комбинированную терапию тиотропиумбромид+ формотерол, через 6 мес. наблюдения произошли достоверно более значимые сдвиги клинической симптоматики (кашель, выделение мокроты и одышка) по сравнению с первой группой на уровне достоверности $p<0,05$ (табл. 2).

Таблица 2

Распределение по выраженности респираторных симптомов в баллах (кашля, мокроты, одышки) у пациентов с ХОБЛ, $M\pm SD$

Респираторный симптом	1 группа (n-30)	2 группа (n-28)
Исходно		
Кашель	2,85±0,37	3,0±0,4
Мокрота	2,4±0,75	3,0±0,2
Одышка	3,2±0,62	3,2±0,42
Через 6 мес. терапии		
Кашель	1,15±1,0*	0,2±0,4*#
Мокрота	0,8±1,1*	0,3±0,4*#

Одышка	1,56±0,6*	1,2±0,5*#
Изменение (в баллах от исходного значения)		
Кашель	-1,7	-2,8
Мокрота	-1,6	-2,7
Одышка	-1,64	-2,0

*Примечание: * $p < 0,001$ – по сравнению с исходным показателем. Жирным выделены значения, по которым было установлено статистически значимое ($p < 0,05$) изменение по сравнению с показателями первой группы*

Результаты исследования показывают, что применение комбинированной терапии тиотропиумбромид+формотерол лучше переносится больными, имеет больший профиль безопасности и патогенетически более оправдано в пожилом возрасте.

Таким образом, рассмотренные выше свидетельства указывают, что тиотропиум бромид в комбинации с формотеролом оказывают взаимопотенцирующий эффект на функцию легких и другие показатели, в сравнении с монотерапией. Длительное применение пролонгированных бронхорасширяющих средств является основой лечения ХОБЛ у лиц пожилого и старческого возраста, позволяет ограничить прогрессирование болезни, не провоцируя при этом развитие

дополнительных побочных эффектов, позволяет управлять клиническими симптомами болезни. Дополнительным аргументом в пользу применения комбинации

тиотропиумбромид+формотерол у лиц с ХОБЛ старшей возрастной группы является способность снижать давление в легочной артерии, которая при сравнении была несколько выше, чем в группе пациентов, получающих монотерапию тиотропиум бромидом. Эффективность терапии у лиц пожилого возраста во многом зависит и от удобства применения лекарственных препаратов. Одномоментный прием суточной дозы препаратов длительного действия повышает комплаенс между врачом и пациентом, увеличивая эффективность терапии.

Примечания

1. Авдеев С. Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких // Consilium Medicum. 2002. № 9. С. 478-485. 2. Лещенко И. В. Медикаментозная терапия стабильного течения хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология: научно-практический журнал. 2008. № 3. С.73-82. 3. Цой А. Н., Лазарева Н. Б. Возможности влияния современной фармакотерапии на исход заболевания при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология: научно-практический журнал. 2008. № 1. С. 110-114. 4. Wouters E. F. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. Respir. Med 2003;97 (suppl.C): S. 3-14.

Статья поступила в редакцию 20.02.2012 г.