

Влияние пролонгированных β_2 -агонистов на улучшение функции внешнего дыхания у больных активными формами туберкулеза легких

☞ И.П. Родионова, И.М. Федорин, А.К. Письменный

Самарский областной противотуберкулезный диспансер

Обследована группа из 64 больных активными формами туберкулеза и проведена оценка распространенности среди таких больных хронической обструктивной болезни легких, а также эффективности пролонгированных β_2 -агонистов при туберкулезе легких. Выявлено улучшение функции внешнего дыхания при терапии формотеролом, что приводит к улучшению качества жизни пациентов и может повысить эффективность противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: туберкулез легких, хроническая обструктивная болезнь легких, формотерол.

Туберкулез легких (ТЛ) остается одной из острейших медико-социальных проблем российского общества. Несмотря на значительные успехи современной медицины в развитии диагностических методик и совершенствовании режимов химиотерапии, задача излечения пациентов с этим недугом чрезвычайно сложна. Одним из перспективных направлений в комплексном лечении туберкулеза является усиление патогенетической терапии. Вместе с тем такой важный компонент в развитии любой легочной патологии, как бронхообструкция, требует большего внимания. С изучением этого звена патогенеза неразрывно связаны поиски современных эффективных способов его коррекции.

Проведено исследование с целью оценки распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и пер-

спективности применения пролонгированных (длительнодействующих) β_2 -агонистов (ДДБА) для коррекции ХОБЛ при различных формах активного ТЛ.

Материал и методы

В исследование включено 64 пациента Самарского областного противотуберкулезного диспансера, поступивших на лечение в период с 01.09.2010 по 11.01.2011 г.

В качестве ДДБА использовался формотерол (препарат Форадил Аэролайзер) в дозе 12 мкг 2 раза в день.

Дизайн исследования: проспективное наблюдательное неконтролируемое одноцентровое исследование.

Критерии включения пациентов: установленный диагноз активной формы ТЛ; возраст 30 лет и старше; отсутствие опыта применения ингаляционных ДДБА.

Критерии назначения ДДБА: выявление ХОБЛ II, III, IV стадии по спирометричес-

Контактная информация: Письменный Андрей Константинович, andrey_pismenny@yahoo.com

Таблица 1. Основные показатели функции дыхания у пациентов с туберкулезом

Статистический показатель	Показатель		
	ОФВ ₁ , % от должного	ФЖЕЛ, % от должной	МИТ, %
Среднее значение	48,3	61,7	77,3
Медиана	47,0	63,5	75,0
Стандартное отклонение	14,9	14,0	11,0
Коэффициент корреляции с возрастом	0,16	0,09	0,05

кой классификации GOLD (модифицированный индекс Тиффно (МИТ) ниже 70% (т.е. $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} \times 100\% < 70\%$), объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ_1) <80% от должного) в сочетании с клинико-анамнестическими данными.

Критерии исключения: бронхиальная астма, терапия глюкокортикостероидами (в том числе ингаляционными), повышенная чувствительность к формотеролу или любому компоненту препарата Форадил Аэролайзер, потребность в длительной кислородотерапии, длительность скорректированного интервала QT на ЭКГ >0,44 с, плохой комплаинс, отказ от лечения, досрочная выписка (нарушение режима).

Выбранные критерии соответствуют принятым в настоящее время правилам организации подобных исследований.

Эффективность проводимой терапии формотеролом оценивалась по динамике ОФВ_1 , форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), МИТ через 30 дней лечения. Для более корректного анализа результатов лечения и исключения завышенных оценок эффекта повторное исследование функции внешнего дыхания (ФВД) через 30 дней было выполнено и пациентам без ХОБЛ, не получавшим формотерол, но проходившим идентичную противотуберкулезную терапию (44 человека). Проводилась также оценка качества жизни пациентов по аналоговой шкале от 0 до 100 баллов перед началом и через 30 дней лечения.

Статистический анализ данных включал определение средних значений и стандарт-

ных отклонений. В качестве параметрического критерия оценки различий величин изученных показателей использовали t-критерий Стьюдента, так как последовательных множественных сравнений не требовалось. Для уточнения величины предполагаемого эффекта лечения рассчитаны доверительные интервалы разницы средних величин. Взаимосвязь изучаемых явлений оценивалась путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты

Была сформирована группа из 64 пациентов (45 мужчин (70,3%), 19 женщин (29,7%)), возраст $45,8 \pm 11,5$ года (диапазон от 30 до 72 лет, медиана 47 лет). Активными курильщиками были все мужчины и 12 женщин (63,2%). Индекс курения составил $18,6 \pm 12,9$ пачек-лет. Инfiltrативный ТЛ был у 48 пациентов (75%), фиброзно-кавернозный – у 13 (20,3%), туберкуломы – у 3 (4,7%). Микобактерии туберкулеза выделяли 57 больных (89,1%), из них со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – у 25 (43,9%).

Средние данные результатов спирометрии представлены в табл. 1. У больных активными формами ТЛ не выявлено значимой связи исходных показателей ФВД с возрастом.

Среди обследованных пациентов у 20 (15 мужчин, 5 женщин) выявлены нарушения ФВД, сопровождавшиеся снижением МИТ менее 70%. При дальнейшем обследовании II стадия ХОБЛ диагностирована

Таблица 2. Сравнение ФВД у больных группы 1 и группы 2 в процессе стационарного лечения

Показатель	Группа 1 (n = 44)	Группа 2 (n = 20)	P
ОФВ ₁ стартовый, % от должного	51,6 ± 15,7	41,2 ± 10,1	<0,005
ФЖЕЛ стартовая, % от должной	62,1 ± 14,2	61,0 ± 13,9	>0,05
МИТ стартовый, %	82,0 ± 10,1	67,0 ± 3,5	<0,001
ОФВ ₁ контроль, % от должного	57,1 ± 13,9	56,2 ± 11,9	>0,05
ФЖЕЛ контроль, % от должной	66,3 ± 13,7	65,9 ± 11,1	>0,05
МИТ контроль, %	85,8 ± 8,3	84,6 ± 7,5	>0,05

у 5 пациентов, III стадия – у 12 человек, IV стадия – у 3 больных. Пациентам с выявленной ХОБЛ проведена терапия формотеролом.

Прежде чем оценивать результаты лечения бронхообструктивного синдрома, были выявлены общие тенденции изменения ФВД у больных активным ТЛ в процессе стационарного лечения. Пациенты без доказанной ХОБЛ составили группу 1, а больные ТЛ в сочетании с ХОБЛ, получавшие бронхолитическую терапию, – группу 2. Сравнительные результаты представлены в табл. 2. Статистически значимых улучшений ФВД у больных туберкулезом без ХОБЛ

(группа 1) не выявлено, хотя имелась положительная динамика. Значительный рост ОФВ₁ привел к статистически значимому увеличению МИТ у больных группы 2. Применение ДДБА (формотерола) позволило купировать бронхообструктивный синдром. Среднее значение ОФВ₁ перед началом терапии формотеролом составило 41,2 ± 10,1% от должного, а через 30 дней – 56,2 ± 11,9% (+15%; p < 0,001). Установлена отрицательная связь (r = -0,554) между исходным значением и его приростом, т.е. чем ниже был уровень ОФВ₁ исходно, тем больше оказался его прирост после терапии ДДБА (рис. 1). Еще более сильная корреляция (r = -0,807) наблюдалась между исходными (61 ± 13,9%) и конечными (65,9 ± 11,1%) значениями ФЖЕЛ, но в среднем прирост (+4,9%; p > 0,2) оказался незначимым (рис. 2). Увеличение ОФВ₁ при близких к исходным значениях ФЖЕЛ привело к значительному увеличению МИТ – с 67 ± 3,45 до 84,6 ± 7,5% (+17,6%; p < 0,001). При этом корреляция между исходным значением и его приростом практически отсутствовала (r = -0,191), т.е. у большинства больных МИТ увеличился в сходных пропорциях (рис. 3).

Чтобы убедиться, что найденные различия и корреляции не были случайными, а также для количественной оценки полученных эффектов рассчитаны доверительные интервалы для разницы средних величин по изучаемым признакам. С демонстративной целью таковые были вычислены и для пациентов, не страдавших ХОБЛ и не получавших терапию бронхолитиками (n = 44). На рис. 4 видно, что 95% доверительные интервалы для трех показателей в группе пациентов, не страдавших ХОБЛ, а также для ФЖЕЛ у больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения формотеролом включают значение, равное нулю. Данный факт позволяет отрицать клиническую значимость выявленных различий. Напротив, в группе больных ХОБЛ доверительные

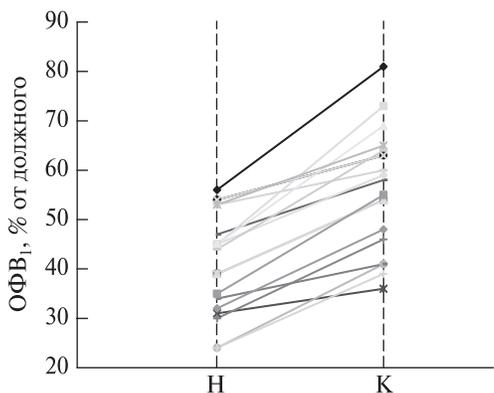


Рис. 1. Изменение ОФВ₁ на фоне применения формотерола (Н – до начала лечения, К – после окончания лечения).

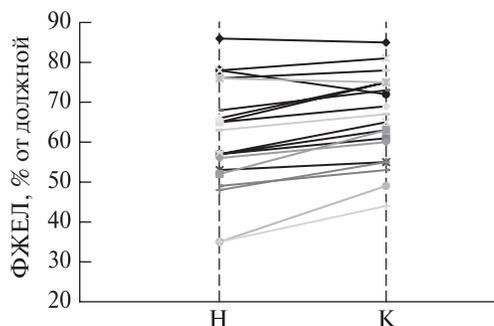


Рис. 2. Изменение ФЖЕЛ на фоне применения формотерола (Н – до начала лечения, К – после окончания лечения).

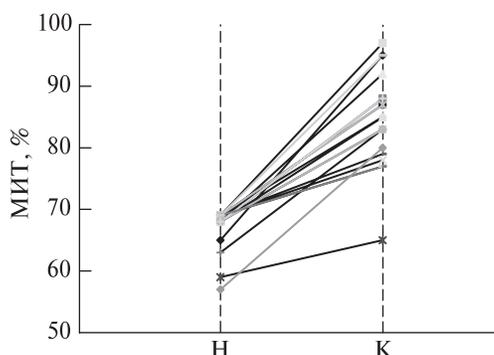


Рис. 3. Изменение МИТ на фоне применения формотерола (Н – до начала лечения, К – после окончания лечения).

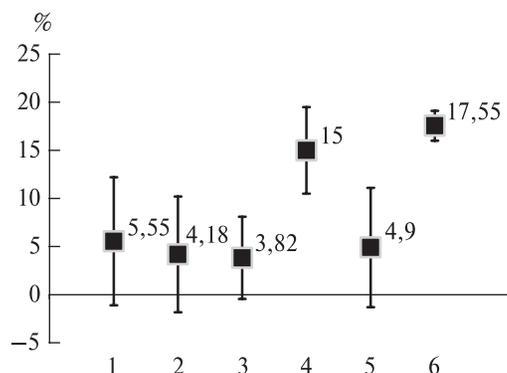


Рис. 4. Прирост показателей ФВД у пациентов через 30 дней пребывания в стационаре (95% доверительные интервалы). 1, 2, 3 – ОФВ₁ (% от должного), ФЖЕЛ (% от должной) и МИТ (%) у пациентов, не получавших формотерол; 4, 5, 6 – ОФВ₁, ФЖЕЛ и МИТ у больных ХОБЛ, получавших формотерол.

интервалы для ОФВ₁ и МИТ позволяют утверждать, что терапия формотеролом способна улучшить показатели ФВД в диапазоне от 10,5 до 19,5% для ОФВ₁ и в диапазоне от 16,01 до 19,1% для МИТ.

Оценка больными туберкулезом и ХОБЛ своего качества жизни по шкале от 0 до 100 баллов в процессе лечения выросла с $59,9 \pm 5,1$ до $72,7 \pm 6,7$ балла ($p < 0,001$).

Обсуждение

До настоящего времени в медицинской литературе существует значительный дефицит данных об особенностях взаимного влияния активного ТЛ и ХОБЛ. Отчасти это связано со сложностью дифференцировки патологических эффектов специфических воспалительных процессов и обструктивной болезни, протекающих одновременно. Столь же сложно, соответственно, выделить выраженность лечебного эффекта каждого из методов лечения, а тем более отдельных препаратов. Вместе с тем востребованность этих исследований очень высока. Изучение системных и коморбидных проявлений ХОБЛ позволяет повысить эффективность лечения. Анализ данных обследования больных ТЛ и ХОБЛ позволяет сделать ряд заключений, определяющих вектор дальнейших научно-практических изысканий.

Во-первых, выраженность нарушений функции дыхания при ТЛ практически не коррелирует с возрастом. Это может быть обусловлено психосоциальными особенностями пациентов. Как правило, эти лица очень рано начали курить, индекс курения у них весьма высок, хотя средний возраст равен 49 лет. Одновременно этим людям свойственно редко и поздно обращаться за медицинской помощью даже по поводу выраженных и длительно сохраняющихся признаков нездоровья. Не случайно практически у всех обследованных диагноз ХОБЛ был поставлен впервые, ни один из них ранее не получал лечение бронхолитиками. Следствием является то, что ХОБЛ у

таких пациентов развивается чаще, притом в значительно более раннем возрасте и прогрессирует быстрее, чем в среднем в популяции. По данным настоящего исследования, ХОБЛ диагностирована у трети пациентов (31,3%).

Во-вторых, у пациентов с выявленной ХОБЛ на фоне активного ТЛ получен выраженный клинический эффект при лечении формотеролом. Это можно объяснить как эффектом впервые начатой терапии (“благодарные” больные), так и особенностями течения ХОБЛ в более молодом возрасте (лучшая компенсация нарушенной функции дыхания). Полученный эффект нельзя приписать проводимой параллельно противотуберкулезной терапии, поскольку результаты последней проявляются при значительно больших сроках (2 мес и более, у пациентов с МЛУ – до 24 мес). Косвенно это подтверждается тем, что у больных ТЛ без ХОБЛ отмечались некоторые положительные сдвиги ФВД, однако количественно этот феномен был незначимым. Длительное наблюдение за пациентами позволяет дать более полную картину заболевания.

В-третьих, необходимо учитывать роль ХОБЛ как фактора, предшествующего и предрасполагающего к заболеванию ТЛ. В анамнезе большинства пациентов симптомы ХОБЛ появились значительно раньше, чем туберкулезные изменения на флюорограмме.

В-четвертых, необходимо учитывать возможность влияния неконтролируемой ХОБЛ на неблагоприятное течение ТЛ. В этой связи лечение формотеролом должно рассматриваться как необходимый элемент патогенетической терапии ТЛ. Одновременно необходимо уточнить влияние процессов склерозирования паренхимы и перибронхиального интерстиция, характерных для туберкулезной инфекции, на прогрессирование ХОБЛ. Возможно, дальнейшие находки подтвердят тезис о необходимости раннего назначения бронходи-

лататоров у этой категории больных. Данная концепция может стать компонентом нового российского медицинского стандарта лечения ТЛ.

Выявленные в данном исследовании закономерности и тенденции являются серьезными стимулами для продолжения углубленного изучения проблемы ХОБЛ у больных активным ТЛ.

Выводы

Распространенность ХОБЛ у больных активными формами ТЛ может превышать 30%.

Назначение ДДБА (формотерола) позволяет значительно улучшить основные показатели ФВД уже в первый месяц лечения, что приводит к улучшению качества жизни пациентов и может способствовать повышению эффективности противотуберкулезной терапии.

Дальнейшее изучение сочетанной патологии ТЛ + ХОБЛ позволит выработать новую этиопатогенетическую концепцию и создать стандарт лечения данной коморбидной ассоциации.

Рекомендуемая литература

- Авдеев С.Н.* Комбинированная терапия хронической обструктивной болезни легких // Справ. поликлинич. врача. 2008. № 4. С. 27–33.
- Мишин В.Ю., Завражнов С.П., Радзевич А.Э. и др.* Хроническая обструктивная болезнь у больных туберкулезом легких // Пульмонология. 2003. № 3. С. 92–97.
- Шмелев Е.И., Визель И.Ю., Визель А.А.* Изменение параметров спирометрии форсированного выдоха у больных ХОБЛ (результаты длительного наблюдения) // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 8. С. 50–56.
- Barnes P.J., Celli B.R.* Systemic manifestations and comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. 2009. V. 33. P. 1165–1185.
- Inghammar M., Ekblom A., Engström G. et al.* COPD and the risk of tuberculosis – a population-based cohort study // PLoS One. 2010. V. 5. № 4. P. e10138.

Influence of Prolonged β_2 -Agonists on Respiratory Function Improvement in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis

I.P. Rodionova, I.M. Fedorin, and A.K. Pismennyi

We examined 64 patients with active forms of tuberculosis and studied prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among them. Also, we assessed effectiveness of prolonged β_2 -agonists in pulmonary tuberculosis. We found an improvement of respiratory function after fomoterol treatment. It improves patients' life quality and may enhance effectiveness of anti-tuberculosis treatment.

Key words: pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, formoterol.



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” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166.

Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – всё о дыхании и аллергии



Журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными заболеваниями. К сожалению, далеко не всегда доктор может доходчиво донести до своего пациента все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. А ведь не секрет, что успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

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