



Применение тиотропиум бромид при хронической обструктивной болезни легких и его влияние на гиперинфляцию и физическую работоспособность

К. м. н. Т.Л. Пашкова

Известно, что серьезными клиническими проблемами для больных ХОБЛ является одышка и невозможность выполнения привычных физических нагрузок [1]. Ограничение воздушного потока – это основная патофизиологическая характеристика ХОБЛ и по мере прогрессирования обструктивных нарушений происходит нарастание клинических симптомов, в частности, нарастание одышки. Наблюдения из практики показали, что улучшение клинических показателей, достигаемое с приемом бронхорасширяющих препаратов, у больных ХОБЛ часто не сопровождается положительной динамикой такого хорошо известного воспроизводимого показателя как ОФВ₁ [2]. В связи с этим при лечении больных ХОБЛ, кроме бронхиальной обструкции, необходимо обращать внимание на такое важное патофизиологическое состояние, как легочная гиперинфляция (ЛГИ), характерная для ХОБЛ [3, 4]. Легочная гиперинфляция – это повышение воздушности легких, отражением которой является увеличение легочных объемов FRC (функциональная остаточная емкость легких), TLC (общая емкость легких), RV (остаточный объем легких), и отношение RV/TLC, снижение инспираторной емкости вдоха (IC). В послед-

Широкое распространение во всем мире хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) делает проблему ее лечения и профилактики одной из наиболее актуальных. Разработка новых препаратов, усиливающих эффективность патогенетической терапии при ХОБЛ, составляет важное направление современной медицины.

ние годы при оценке ЛГИ стали придавать особое значение именно инспираторной емкости вдоха. IC представляет собой разницу между общей емкостью легких (TLC) и функциональной остаточной емкостью легких (FRC), и при условии, если TLC не меняется, то увеличение IC означает уменьшение FRC примерно на такую же величину. Ряд авторов в своих исследованиях продемонстрировали, что у больных ХОБЛ величина TLC остается практически постоянной как при выполнении нагрузочных тестов, так и после приема бронходилататора [5, 8], в то же время показана достоверная взаимосвязь IC с одышкой и физическим состоянием пациента.

В соответствии с материалами 14-го конгресса Европейского респираторного общества (Глазго, 2004 г.) наиболее эффективным

и современным бронходилататором является препарат тиотропиум бромид.

Тиотропиум бромид (ТБ) – идеальный ингаляционный антихолинергический препарат, создающий устойчивый бронходилатационный эффект вследствие длительного взаимодействия с М3 рецепторами [9, 10]. Исследования с назначением как однократных доз, так и при длительном использовании 18 мкг ТБ в сутки,

При лечении больных ХОБЛ, кроме бронхиальной обструкции, необходимо обращать внимание на такое важное патофизиологическое состояние, как легочная гиперинфляция.



Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ХОБЛ

Показатели	Mean±SD	RANGE
Возраст	61,18±9,1	54–77
Рост, см	177,2±1,6	164–184
Вес, кг	66±2,3	54–80
ВМІ	23,5±3,4	19–24
Длительность заболевания, лет	13,4±0,4	5,25
Число обострений в год	3,4±0,4	2–6
Курильщики, (%)	11 (91,6%)	
Стаж курения, пачек/лет (у курильщика)	44±3,7	25–44

Сопутствующие заболевания:

Гипертоническая болезнь – 10

Ишемическая болезнь сердца – 9

Язвенная болезнь – 3

Сахарный диабет – 0

Хронический холецистит – 4

продемонстрировали по меньшей мере 24-часовую продолжительность действия, подтвержденную спирометрическими данными [13]. Результаты многоцентровых, рандомизированных контролируемых исследований показали значительный прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на терапию ТБ, сопровождающихся улучшением клинической картины и качества жизни больных. Однако особый интерес представляют данные о влиянии на респираторную систему, в частности влияние этого препарата на легочные объемы и толерантность к физической нагрузке [11].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность тиотропиум бромида (ТБ) и его влияние на легочную гиперинфляцию у больных ХОБЛ.

Материал и методы

Исследование носило проспективный, открытый, несравнительный дизайн, продолжительностью 4 недели, до и после 4-х недель лечения ТБ 11 больных ХОБЛ (FEV₁–42,8±11,4%) тяжелой степени, находившихся в 57-й Государственной клинической больнице. Постановку диагноза и оценку степени тяжести осуществляли на основании анамнеза, общеклинических, функциональных

(состояние функции внешнего дыхания) и лабораторных методов исследования, согласно рекомендациям GOLD.

Спирометрическое и бодиплетизмографическое исследование проводилось всем пациентам в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS) на оборудовании Master Skreen BODY (Erich Jaeger GmbH Германия). Анализировались следующие параметры – FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, VC, TLC, RV, RV/TLC, IC (инспираторная емкость легких), VT (дыхательный объем), которые выражались в процентах от должных (% долж.) нормальных величин, рассчитанных по формулам Европейского сообщества стали и угля.

Исследовано 11 больных ХОБЛ тяжелой степени (GOLD 2005) в фазе ремиссии: 10 мужчин и 1 женщина в возрасте от 55 до 77 лет (средний возраст 61,1±9,1 года). Индекс массы тела по Quetelet (ИМТ\рост²) составил 23,5±3,4 кг\м². Все пациенты – курильщики, стаж курения в среднем составил 44±3,7 пачек/лет. У всех больных были выявлены выраженные обструктивные нарушения (FEV₁–42,8±11,4% от ДВ). Для всех пациентов была характерна гиперинфляция легких (RV составил 198,2±15,3% от ДВ) Подробная характеристика пациентов и их сопутствующие заболевания представлена в таблице № 1.

Клиническое исследование на визитах пациентов включало оценку одышки по шкале Борга (от «0» – нет одышки, до 10 баллов – максимальная одышка), частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД). Для оценки физического состояния пациента проводился шестиминутный тест с ходьбой с определением сатурации кислорода (SpO₂). Тиотропиум бромида назначался пациентам в виде одной ингаляции (18 мкг) в сутки в течение 4-х недель в одно и тоже время, на фоне стандартной базисной терапии, включающей ингаляционные В2-агонисты, стероиды, теофиллины. В процессе лечения у всех пациентов не наблюдалось каких-либо признаков

Таблица № 2

Показатели	До препарата	После препарата
ЧСС, мин ⁻¹	94,3±9,6	96,1±14,1
Диспноэ (BORG), баллы	3,18±0,87	2,18±0,87**
FVC,%	73,7±18,3	83,3±17,4**
FEV ₁ ,%	42,8±11,4	50,6±14,9*
FEFF,%	47,2±10,4	50,6±11,9
VC,%	77,0±16,9	84,4±16,8**
TLC,%	119,2±15,3	112,1±15,3*
RV,%	198,2±36,9	163,6±32,6**
RV/TLC,%	60,8±9,1	53,4±8,4**
IC, л	1,93±0,56	2,18±0,59**
S-6 MWT	461,81±52,5	541,72±70,4**
SatO ₂ ,%	93,5±9,69	95,3±3,64*

Где *P<0,05, **P<0,01

Мульмомолгия



лекарственных осложнений после приема ТБ (таких как сухость во рту, повышение ЧСС) и отмечалась хорошая переносимость препарата.

Результаты

Проведенное исследование установило, что в процессе и в конце 4-й недели было отмечено существенное улучшение скоростных показателей на фоне приема тиотропиум бромид. По показателям ФВД получено статистически значимое увеличение FVC, FEV₁, VC, IC, снижение TLC, RV, RV/TLC. Снижение последних показателей, указывает на уменьшение степени гипервоздушности. Тиотропиум бромид также продемонстрировал выраженный бронхорасширяющий эффект, что подтверждается увеличением показателей FEV₁ с 42,8±11,4% до 50,6±14,9 и согласуется с литературными данными [14]. Динамика клинических и функциональных параметров ФВД представлена в таблице № 2. Улучшение показателей ФВД сопровождалось улучшением клинических данных и качества жизни, что проявлялось в уменьшении одышки, оцениваемой по шкале БОРГА, так, одышка с 3,18±0,87 баллов уменьшилась до 2,18±0,87 (p<0,01). Толерантность к физической нагрузке в 6-минутном тесте возросла с 461,±52,5 до 541,72±70,4 (p<0,01).

Обсуждение

Главным патофизиологическим критерием ХОБЛ является снижение воздушного потока, особенно экспираторного. Центральная и периферическая бронходилатация под влиянием тиотропиум бромид приводит к снижению сопротивления дыхательных путей и возрастанию инспираторных и экспираторных потоков. При повышении экспираторных потоков легким удается осуществлять более полный выдох, что приводит к снижению воздушной ловушки и легочной гиперинфляции, а это, в свою очередь, приводит к повышению емкости вдоха. Тиотропиум бромид приводит к устойчивому снижению эластических и резистивных нагрузок на респираторные мышцы, а также к повышению функциональной эффективности, означающей, что меньшие респираторные усилия требуются для поддержания большого дыхательного объема при нагрузке. В нашем исследовании Тиотропиум бромид продемонстрировал свою способность снижать гипервоздушность легких, что и проявляется повышением емкости вдоха к концу 4-недели лечения.

Таким образом, клинические исследования подтверждают высокую эффективность тиотропиум бромид при длительной регулярной терапии в умень-

При повышении экспираторных потоков легким удается осуществлять более полный выдох, что приводит к снижению воздушной ловушки и легочной гиперинфляции, а это, в свою очередь, приводит к повышению емкости вдоха.

шении выраженности легочной гиперинфляции. Полученное при исследовании устойчивое бронхорасширяющее действие, сопровождается «фармакологической редукцией» легочных объемов, положительно сказывается на физической работоспособности и основном симптоме, лимитирующем ее – диспноэ, что и подтвердилось улучшением показателя одышки по шкале (BORG) и увеличением физической работоспособности пациентов в шестиминутном нагрузочном тесте. Следовательно, использование тиотропиум бромид в комплексной терапии значительно улучшает прогноз пациентов, страдающих ХОБЛ, и может рассматриваться как терапия первого выбора для коррекции регистрируемых нарушений респираторной функции у пациентов. ☺

*Литература
→ 50 с.*

Мультиволонтер



Литература

Л.В. Шогенова

Эффекты применения гелиокса как рабочего газа при проведении ингаляции β_2 -агонистов при помощи небулайзера у больных с обострением БА

- ulized terbutaline: plasma levels and effects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. № 75. P. 41-47.
48. Rossi A., Gottfried S.B., Zocchi L. et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation. The effect of intrinsic positive end-expiratory pressure // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985. 131. P. 672-677.
49. Rossi A., Santos C., Roca J. et al. Effects of PEEP on VA/Q mismatching in ventilated patients with chronic airflow obstruction // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. № 149. P. 1077-1084.
50. Rossi A., Polese G., Brandi G. et al. Intrinsic positive end-expiratory pressure // *Intensive Care Med.* 1995. № 21. P. 522-536.
51. Smaldone G.C. Drug delivery via aerosol systems: concept of aerosol inhaled // *Aerosol Med.* 1991. № 4. P. 229-235.
52. Smith C.B., Golden C.A., Kanner R.E. et al. Association of viral and Mycoplasma pneumoniae infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980. Vol. 121. P. 232-255.
53. Smith T.C., Marini J.J. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe.
54. Stillwell P.C., Quick J.D., Munro P.R., Mallory G.B Jr. Effectiveness of open-circuit and oxyhood delivery of helium-oxygen // *Chest.* 1989. № 95. P. 1222-1224.
55. Svatergren M., Anderson M., Philipson K. et al. Human lung deposition of particles suspended in air or in helium/oxygen mixture // *Exp. Lung Res.* 1989. № 15. P. 575-585.

А.А. Антонов, Н.Е. Буров

Многофункциональный системный аппаратный мониторинг

1. Tremper K.K., Shoemaker W.C. Transcutaneous oxygen monitoring of critically ill adults with and without low flow shock // *Crit. Care Med.* 1981. № 9. P. 706-9.
2. Bland R.D., Shoemaker W.C., Abraham E., Cobo J. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients // *Crit. Care Med.* 1985. № 13. P. 85-90.
3. Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure // *Crit. Care Med.* 1988. № 16. P. 1117.
4. Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis and death in high risk surgical patients // *Chest.* 1992. № 102. P. 209.
5. Bishop M.H., Shoemaker W.C., Appel P.L. et al. Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma // *J. Trauma.* 1995. Vol. 38. № 5. P. 780-7.
6. Pearse R., Dawson D., Fawcett J. et al. Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome // *Crit. Care Med.* 2005. № 9. P. 694-99.
7. Зильбер А.П. Медицина критических состояний. Книга 1 - Общие проблемы. Петрозаводск: Издательство Петрозаводского университета, 1995. 360 с.
8. Antonelli M., Levy M., Frews P.J. et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France 27-28 April 2006 // *Intensive Care Med.* 2007. № 33. P. 575-590.
9. Robin E.D. The Cult of Swan-Ganz Catheter // *Intens. Crit. Care Digest.* 1986. № 1. P. 18.
10. Bland J.M., Altman D.G. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurements // *The Lancet.* 1986. № 8. P. 307.
11. Sakka S.G., Meiere-Hellmann A., Reinhart K. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution // *Intensive Care Med.* 2000. Vol. 26. № 2. P. 180-7.
12. Darovic G.O. Hemodynamic Monitoring: Invasive and Noninvasive Clinical Application. 3-d edition. USA, 2002. 676 p.
13. Marik P.E., Baram M. Noninvasive Hemodynamic Monitoring in the Intensive Care Unit // *Crit. Care Clinics.* 2007. Vol. 23. № 3. P. 383-400.
14. Sramek B.B. Hemodynamics and its role in oxygen transport. Biomechanics of the Cardiovascular System. Czech Technical University Press, 1995. P. 209-231.

Т.Л. Паикова

Применение тиотропиум бромид при хронической обструктивной болезни легких и его влияние на гиперинфляцию и физическую работоспособность

1. Zu Wallack R. Clinical interpretation of health - related quality of life outcomes in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. Rev.* 2002. Vol. 12. № 83. P. 65-66.
2. O'Donnell D.E. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD, is spirometry useful // *Chest.* 2000. № 117. P. 42-47.
3. Macklem P.T. Hyperinflation // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984. № 129. P. 1-2.
4. Milic-Emili J. Dynamic pulmonary hyperinflation and intrinsic PEEP consequences and management in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Rec. Progr. Med.* 1990 № 81. P. 733-737.
5. Vang S., Kaminski D., Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. № 156. P. 55-59.
6. Fairshier R.D. Airway hysteresis in normal subjects and individuals with chronic airflow obstruction // *J. Appl. Physiol.* 1985. № 58. P. 1505-1510.
7. Tantucci C., Duguet A., Similowski et al. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients // *Eur. Respir. J.* 1999. № 12. P. 799-804.
8. Pellegrino R., Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction // *Eur. Respir. J.* 1997. № 10. P. 543-549.
9. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive disease (COPD) // *Eur. Respir. J.* 1995. P. 1398-1420.
10. Global initiative for chronic obstructive lung Disease (GOLD), of chronic obstructive pulmonary disease (executive summary), Bethesda, M.D., National Institute of Health, 2001.
11. O'Donnell D.E., Helgo Magnussen H., Gerken F. et al. Mechanisms of improvement exercise tolerance in COPD in response to tiotropium // *Eur. Respir. J.* 2002. № 19. P. 1826.
12. Barnes P.J. Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. № 160. P. 72-79.
13. O'Connor B.J., Towse L.J., Barnes P.J. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine - induced bronchoconstriction in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. № 154. P. 876-880.
14. Calverley P.M. The future for tiotropium // *Ibid.* P. 67-69.