

Е.С.Борзенко

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ II СТАДИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ*ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ,
Благовещенск***РЕЗЮМЕ**

Проведена оценка результативности длительной патогенетической терапии тиотропия бромидом 62 больных хронической обструктивной болезнью легких II стадии, выполненной в амбулаторных условиях врачом общей практики в течение 18 месяцев. Изучена динамика изменений клинической симптоматики, степени тяжести одышки по шкале MRC, общего и специфического качества жизни, параметры ОФВ₁ и эхокардиограммы. В результате продолжительного лечения у больных существенно снизилась интенсивность проявлений клинических симптомов, уменьшилась степень тяжести одышки и бронхиальной обструкции, улучшились показатели внутрисердечной гемодинамики, общие и специфические показатели качества жизни, что свидетельствует об эффективности указанной терапии в реальной повседневной клинической практике.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тиотропия бромид, качество жизни, общая врачебная практика.

SUMMARY

E.S.Borzenko

**EVALUATION OF EFFICACY OF
PATHOGENETIC THERAPY OF PATIENTS
WITH CRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE (STAGE II) ON AN
OUTPATIENT BASIS**

The estimation of efficacy of long pathogenetic therapy with tiotropium bromide was done among 62 patients with chronic obstructive pulmonary disease of the second stage. It was conducted by a general practitioner on an outpatient basis during 18 months. The dynamics of changes of clinic symptomatology, short breath severity degree by MRC scale, general and specific quality of life, FEV₁ and echocardiogram was studied. As a result of long-term treatment patients had a significant decrease of clinical symptoms intensity, short breath severity degree and bronchial obstruction; the parameters of intracardial hemodynamics, general and specific parameters of quality of life improved, which proves the efficacy of the mentioned therapy in real daily clinical practice.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium bromide, quality of life, general healthcare.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, что обусловлено не только

широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений ХОБЛ, которые приводят к инвалидизации и смертности, в том числе среди трудоспособного населения [11, 12].

Эпидемиологические данные в Российской Федерации свидетельствуют, что ХОБЛ страдает около 16 млн человек и демонстрируют взаимосвязь между развитием ХОБЛ, социально-экономическим, интеллектуально-образовательным состоянием человека, материальной и психологической мотивированной готовностью его осознанного отказа от табакокурения [7, 11].

Среди препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, в настоящее время лидирующие позиции занимают: м-холинолитик длительного действия тиотропия бромид и β_2 -адреноблокаторы – сальметерол и формотерол [9]. Тем не менее, до настоящего времени только терапия тиотропия бромидом продемонстрировала те преимущества, которые пока не были показаны при изучении всех известных длительно действующих бронходилататоров: замедлять прогрессирование ХОБЛ, уменьшать летальность, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, высокую эффективность при всех изученных фенотипах [1]. С его появлением стало возможным влиять на степень бронхиальной обструкции при ХОБЛ, стабилизировать и прогнозировать терапевтические исходы заболевания [6].

Доказана эффективность и высокая безопасность тиотропия в лечении ХОБЛ. Препарат практически не абсорбируется через слизистую оболочку ротоглотки, чем и объясняется минимальная выраженность и частота системных нежелательных эффектов при ингаляционном применении [15]. Бронходилатация под воздействием тиотропия бромида сопровождается повышением ОФВ₁, снижением динамической гиперинфляции, возрастанием переносимости физических нагрузок, усилением мукоцилиарного клиренса [8]. Эффективность длительного влияния препарата на функцию лёгких у больных ХОБЛ была продемонстрирована в исследовании UPLIFT (*Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*) [13]. Доказана целесообразность начала терапии на ранних стадиях ХОБЛ в целях естественной модификации течения заболевания, возможности достижения устойчивого улучшения лёгочной функции и качества жизни, снижения риска обострений и связанных с ними госпитализаций, а также снижения летальности [4]. Кроме того, по данным исследования UPLIFT в возрастной категории пациентов моложе 50 лет было показано снижение с возрастом функциональных показателей и их торможение под влиянием терапии тиотропия бромидом, то есть замедление

прогрессирования заболевания [2, 14].

Действительно, поскольку ХОБЛ является медленно прогрессирующим заболеванием, раннее выявление болезни и применение современных стратегий могут существенно улучшить состояние пациентов [3]. В то же время, несмотря на доступность разработанных международных, национальных руководств и стандартов по ХОБЛ, решающим фактором, влияющим на качество и эффективность лечения больных ХОБЛ, является реальное их исполнение и внедрение в повседневную практику особенно врачами первичного медико-санитарного звена [12]. Несомненно, применение и правильность проведения спирометрии врачом общей практики (семейной медицины), терапевтом до и после приёма бронхолитика пациентом является «золотым стандартом» раннего выявления нарушений проходимости в дыхательных путях даже при отсутствии симптомов ХОБЛ. Регулярная оценка функции внешнего дыхания позволяет отслеживать динамику показателей и определять факторы, которые способны вызывать эти изменения [10].

Чаще всего на приём к пульмонологу попадают больные с ранее выявленными заболеванием лёгких, с осложнениями и диагностической неопределённостью, резистентные к стандартной терапии, что составляет очень небольшую часть в общей популяции в регионе. Авторы подчёркивают важность профессионального роста врачей общей практики (семейных врачей), терапевтов, что существенно сократит вероятность лечебно-диагностических ошибок. При этом в основе большинства ошибок лежит несоответствие диагностических и лечебных мер современным стандартам, принятым в нашей стране [12]. Вследствие этого возникает и проблема низкого уровня терапевтического сотрудничества в системе взаимодействия «пациент с ХОБЛ – врач», что влечёт в том числе гиподиагностику заболевания, неадекватность возможности контроля болезни как пациентом, так и врачом [5].

Врач общей практики (семейный врач), участковый терапевт должны стать ключевой фигурой в решении большинства медико-санитарных задач в амбулаторных условиях, связанных с ликвидацией эпидемии табакокурения в каждом регионе России, на своём участке, разрабатывать эффективную систему образовательных программ, сотрудничества с пациентом, оптимизировать пути и тактику ведения больного ХОБЛ на догоспитальном этапе с учётом сопутствующей патологии, обеспечивая тем самым возможность улучшения качества жизни каждого пациента, снижения инвалидности от заболевания, сохранения трудоспособности и доступности высококвалифицированной медицинской помощи.

Цель настоящего исследования – комплексная динамическая оценка эффективности патогенетической терапии больных ХОБЛ II стадии с использованием длительной базисной медикаментозной коррекции тиотропия бромидом в амбулаторных условиях врачом общей практики.

Материалы и методы исследования

В длительное проспективное клиническое исследование было включено 62 больных ХОБЛ II стадии, в том числе 35 (56,5%) мужчин и 27 (43,5%) женщин. Средний возраст пациентов составил $54,2 \pm 0,9$ года. Средний стаж курения у мужчин был равен $28,8 \pm 2,9$ лет, у женщин – $20,4 \pm 3,2$ лет ($p > 0,05$).

До включения в исследование 26 пациентов не получали лечение по поводу ХОБЛ, остальные 36 больных в патогенетической терапии не использовали тиотропия бромид. При первом визите к врачу общей практики (семейной медицины) с уточнённым диагнозом ХОБЛ стабильного течения, всем 62 больным ХОБЛ II стадии был назначен прием тиотропия бромида (СПИРИВА®, Boehringer Ingelheim, Германия) через порошковый капсульный ингалятор Handi Haler (Boehringer Ingelheim, Германия) в дозе 18 мкг в сутки, при этом пациенты могли принимать респираторные препараты других групп в течение всего периода наблюдения.

Изучение динамического состояния пациентов проводилось с помощью комплексной оценки клинической симптоматики, функции внешнего дыхания, степени тяжести одышки, качества жизни, показателей гемодинамики в течение 18 месяцев. Комплексное обследование больных выполнялось на базах поликлиник №1 и №4 г. Благовещенска, научно-практического лечебного центра «Семейный врач» г. Благовещенска.

Результаты исследования фиксировались на кафедре госпитальной терапии Амурской государственной медицинской академии в специально разработанной электронной индивидуальной тематической карте, включающей все этапы физикального и лабораторно-инструментального обследования больного ХОБЛ на основании Приказа МЗ и СР РФ от 17 января 2005 г. №84 «О порядке осуществления деятельности врача общей практики (семейного врача)».

Оценка клинической симптоматики заболевания проводилась по системе баллов (Е.И.Шмелев, М.А.Хмелькова, 2005). Одышка: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – минимальное проявление признака, не ограничивающее активность, 2 балла – выраженное проявление признака, ограничивающее активность, 3 балла – симптом резко ограничивает активность. Кашель: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – только утром, 2 балла – редкие эпизоды в течение дня, 3 балла – почти постоянный (постоянный). Хрипы: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – единичные, исчезающие при покашливании, 2 балла – единичные, постоянные, 3 балла – множественные, постоянные. Количество отделяемой мокроты: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – скудное количество, непостоянно, 2 балла – скудное количество, постоянно, 3 балла – умеренное количество (до 50 мл) в течение дня, 4 балла – больше 50 мл в течение дня.

Для интерпретации степени выраженности одышки использовали модификацию шкалы Флетчера – Medical Research Council (MRC).

Вентиляционную функцию лёгких изучали при по-

мощи спирометра «Microlab» (Германия) с компьютерным анализом петли поток-объём и расчётом процента фактической величины от должной. Основным критерием, определяющим хроническую обструкцию, являлось снижение параметров ОФВ₁ до уровня менее 80% от должных величин, а соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%.

Комплексное ультразвуковое исследование сердца проводили на аппарате «Philips HD 1500» (США), с цветовым доплеровским картированием. Изучали следующие параметры: диаметр аорты (ДА, см), размеры полостей левого предсердия (ЛП, см), конечный диастолический объём левого желудочка (КДО, мл), конечный систолический объём левого желудочка (КСО, мл), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР, см), конечный систолический размер левого желудочка (КСР, см), размеры полостей правого желудочка (ПЖ, см), размеры полостей правого предсердия (ПП, см), толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, см), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см), фракцию выброса левого желудочка (ФВ, %), среднее давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт.ст.).

Для оценки качества жизни (КЖ) в процессе проводимой терапии в амбулаторных условиях были использованы следующие вопросники: специализированный вопросник «SGRQ» (Респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия) и общий вопросник «MOS SF-36» (Краткий медицинский опросник).

Статистическая обработка материала выполнялась

с использованием программы «Bio Stat 2009» с оценкой достоверности различий методом расчёта парного t-критерия Стьюдента, проведением корреляционного анализа Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Следует подчеркнуть, что в представленной группе динамического наблюдения исследование продемонстрировало крайне высокий уровень терапевтического сотрудничества (комплаинса) между врачом общей практики (семейной медицины) и больными ХОБЛ. Комплаинс явился важнейшим механизмом в достижении эффективности целей терапии больных ХОБЛ II стадии.

В процессе динамического наблюдения проведена оценка лекарственной безопасности использования тиотропия бромид в течение длительного времени, что имеет существенное значение в медикаментозной коррекции ХОБЛ врачом общей практики (семейной медицины). Установлено, что переносимость пациентами тиотропия в дозе 18 мкг в сутки была хорошей у 60 участников исследования, однако ксеростомия отмечалась у 2 пациентов в течение 3 месяцев, далее симптома сухости во рту не было на протяжении всего периода наблюдения.

При анализе результатов исследования установлено, что уже через 3 месяца после начала терапии в общей совокупности пациентов произошло значительное, статистически достоверное снижение средних значений выраженности клинических симптомов и бронхиальной обструкции (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменения клинических симптомов, выраженности одышки и обструкции бронхов у больных ХОБЛ в процессе лечения тиотропия бромидом (M±m)

Контрольные точки исследования	Клинические симптомы, баллы (Е.И.Шмелев, М.А.Хмелькова, 2005)					Одышка, (MRC, баллы)	ОФВ ₁ , % долж.
	Одышка	Кашель	Количество мокроты	Хрипы	Общее число симптомов		
Исходно	1,62±0,06	1,74±0,06	1,86±0,06	0,74±0,06	5,96±0,06	1,84±0,05	61,66±0,61
3 месяца	1,02±0,07*	1,45±0,06*	1,45±0,06*	0,16±0,05*	4,08±0,06*	1,57±0,09*	65,94±0,48*
6 месяцев	0,92±0,07*	0,89±0,07*	0,89±0,07*	0,11±0,04*	2,81±0,06*	1,42±0,1*	68,84±0,41*
9 месяцев	0,92±0,07*	0,55±0,07*	0,55±0,07*	0,11±0,04*	2,13±0,06*	1,13±0,09*	70,95±0,41*
12 месяцев	0,84±0,06*	0,47±0,07*	0,47±0,07*	0,11±0,04*	1,89±0,06*	0,98±0,08*	71,77±0,36*
15 месяцев	0,82±0,06*	0,47±0,07*	0,47±0,07*	0,09±0,04*	1,85±0,06*	0,85 ±0,07*	72,32±0,44*
18 месяцев	0,77±0,06*	0,44±0,07*	0,44±0,07*	0,05±0,04*	1,7±0,06*	0,79±0,06*	73,35±0,4*

Примечание: * – статистически достоверные различия в сравнении с исходными величинами (p<0,001).

В динамике в течение 18 месяцев регулярного приема больными тиотропия бромидом четко прослеживалось уменьшение выраженности основных клинических симптомов во всех контрольных точках исследования, а общий показатель выраженности симптомов в баллах снизился в сравнении с исходными значениями в 3,5 раза. При оценке степени тяжести одышки по шкале MRC отмечалась положительная динамика, выражающаяся в снижении интенсивности одышки более чем в два раза. Прозошли существенные статистически достоверные положительные изменения показателя $ОФВ_1$, являющегося одним из важнейших индикаторов интегральной оценки состояния бронхиальной проходимости и ключевым звеном в прогнозировании дальнейшего течения заболевания врачом общей практики (семейной медицины).

Неинвазивная диагностика лёгочной гипертензии методом эхокардиографии для врача общей практики (семейной медицины) является важным и доступным диагностическим тестом, позволяет своевременно определить структурно-функциональные изменения миокарда, динамику фракций выброса и определить давление в лёгочной артерии у больных ХОБЛ на ранних стадиях заболевания и на фоне длительной базисной терапии. По данным эхокардиографии у больных ХОБЛ при приёме тиотропия бромидом в составе комплексной патогенетической терапии в течение 18 месяцев наблюдалось уменьшение тяжести лёгочной гипертензии. Отмечено существенное статистически достоверное снижение показателя СДЛА на 12,1% от исходного значения, а также увеличение параметров ФВ ЛЖ (табл. 2).

Таблица 2
Изменения показателей эхокардиографии у больных ХОБЛ до и после 18 мес. лечения тиотропия бромидом ($M \pm m$)

Параметры	Исходно	Через 18 мес.
ДА, см	3,03±0,03	3,06±0,03
ЛП, см	3,79±0,04	3,82±0,04
КДО, мл	116,8±2,7	115,9±2,7
КСО, мл	41,34±1,25	41,35±1,25
КДР, см	4,58±0,14	4,58±0,14
КСР, см	3,23±0,04	3,23±0,04
ПЖ, см	3,07±0,04	3,07±0,04
ПП, см	3,29±0,03	3,29±0,03
ЗСЛЖ, см	1,18±0,02	1,18±0,02
МЖП, см	1,18±0,02	1,18±0,02
ФВ, %	61,9±0,4	64,39±0,4*
СДЛА, мм рт. ст.	29,6±0,5	26,02±0,2*

Примечание: * – статистически достоверные различия в сравнении с исходными величинами ($p < 0,05$).

При оценке в проведённом нами исследовании параметров КЖ с использованием общего вопросника MOS SF-36, показатель шкалы «физическая активность» (PF) исходно составил 33,2±1,0 баллов и через 18 месяцев на фоне применения тиотропия бромидом достигнул уровня 67,2±1,8 балла ($p < 0,001$). Домен RP «ролевая физическая шкала» до приема тиотропия равнялся 32,7±3,1 баллам и увеличился в 1,98 раз до 64,8±2,7 баллов ($p < 0,001$). Показатель BP «физическая боль» по сравнению с исходными значениями (66,6±1,9 балла) достоверно не изменился и к завершению исследования был на уровне 69,0±1,7 балла ($p > 0,05$). Показатель GH «здоровье в целом» продемонстрировал значительную динамику – с 34,2±0,8 до 55,6±0,8 баллов ($p < 0,001$). Домен VT «жизненная энергия» составил к началу исследования 44±0,8 балла и достоверно увеличился в 1,4 раза до 62,3±1,9 баллов ($p < 0,001$). Параметр SF «социальное функционирование» улучшился с 64,2±2,7 до 77,6±2,7 баллов ($p < 0,05$). Шкалы RE «ролевая эмоциональная шкала» и MH «психическое здоровье» на фоне применения тиотропия бромидом к концу исследования статистически достоверно ($p < 0,001$) увеличились с 44,3±2,4 до 68,5±2,1 баллов и 43,29±0,9 и 60,9±1,3 баллов, соответственно.

При анализе данных, полученных при использовании специализированного вопросника SGRQ, показатель КЖ «Symptoms» (шкала симптомов) достоверно улучшился с 22,8±1,3 до 41,5±1,6 балла ($p < 0,01$). Домен «Activity» (шкала активности) достиг достоверно значимого уровня в сравнении с первой точкой исследования (48,9±1,7 баллов) и составил 23,2±1,3 балла ($p < 0,01$). Компоненты «Impact» (шкала воздействия) и «Total» (общий интегративный показатель) у больных ХОБЛ II стадии уменьшились на 16,5 и 19,7 баллов, соответственно ($p < 0,01$).

При изучении у больных ХОБЛ II стадии корреляционной зависимости между параметрами КЖ и показателями степени тяжести одышки, $ОФВ_1$, клиническими симптомами, удалось установить достоверные связи во всех исследуемых доменах КЖ по обоим методикам. Наиболее тесная зависимость была между $ОФВ_1$, степенью тяжести одышки и всеми шкалами опросников ($r > 0,9$; $p < 0,001$), кроме параметра BP «физическая боль» ($r < 0,1$; $p > 0,05$). При корреляции шкал КЖ и клинических симптомов, таких как «Кашель», «Мокрота» имели высокий показатель корреляции – $r > 0,9$; $p < 0,001$ во всех шкалах КЖ, кроме шкалы BP ($r < 0,1$; $p > 0,05$). Симптом «Одышка» находился в очень сильной связи ($r > 0,9$; $p < 0,001$) со следующими доменами КЖ: Symptoms, Impact, Total, а показатель «Хрипы» был тесно связан со всеми шкалами КЖ, но диапазон имел значения в пределах от $r < 0,7$ до $r < 0,9$.

Выводы

1. Выполненное исследование продемонстрировало крайне высокий уровень терапевтического сотрудничества (комплаенса) между врачом общей практики (семейной медицины) и больными ХОБЛ II стадии, что явилось важнейшим механизмом в дости-

жении поставленных целей терапии.

2. При регулярном приеме тиотропия бромидом существенно уменьшается выраженность клинических симптомов, повышается переносимость к физическим нагрузкам, как важнейшего компонента сохранения активного образа жизни больного ХОБЛ.

3. Установлена лекарственная безопасность пролонгированного препарата тиотропия бромид при применении его в течение длительного времени, что является крайне важным при медикаментозной коррекции ХОБЛ врачом общей практики (семейной медицины).

4. Длительная терапия тиотропия бромидом больных ХОБЛ II стадии в течение 18 месяцев позволяет достичь стойкого улучшения функции лёгких, показателей общего и специфического качества жизни и параметров внутрисердечной гемодинамики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Базисный препарат для терапии хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. 2011. Т.13, №3. С.15–20.
2. Айсанов З.Р. Стереотипы в лечении ХОБЛ и их преодоление: уроки исследования UPLIFT // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №2. С.24–30.
3. Бродская О.Н. Влияние тиотропия на риск смертности при ХОБЛ // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. №1. С.45–48.
4. Вознесенский Н.А. Новые данные в пользу применения тиотропия для начальной поддерживающей терапии у больных ХОБЛ // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №4. С.39–40.
5. Денисов И.Н., Черниенко Е.И. Совершенствование организации первичного звена здравоохранения // Справочник врача общей практики. 2008. №11. С.13–39.
6. Лещенко И.В. Современные подходы к лекарственной терапии при стабильном течении хронической обструктивной болезни лёгких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №3. С.10–14.
7. Синопальников А.И., Воробьёв А.В. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы // Пульмонология. 2007. №6. С.24–28.
8. Одириев А.Н., Колосов А.В., Сурнин Д.Е. Коррекция мукоцилиарной недостаточности с использованием тиотропия бромидом у больных хронической обструктивной болезнью лёгких II стадии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. Вып.26. С.17–22.
9. Цой А.Н. Фармакотерапия ХОБЛ: новые данные, лучший прогноз заболевания // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №4. С.20–24.
10. Черняк Б.А., Петровский Ф.И. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008. №1. С.23–28.
11. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2008. № 2. С.5–14.
12. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в амбулаторной практике / Н.М.Шмелёва [и др.] // Пульмонология. 2008. №6. С.29–33.
13. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of randomized controlled trial / M.Decramer [et al.] // Lancet. 2009. Vol.374, №9696. P.1171–1178.
14. COPD in young patients: a pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT) / A.H.Morice [et al.] // Respir. Med. 2010. Vol.104, №11. P.1659–1667.
15. Bronchodilator responsiveness in patient with COPD / D.P.Tashkin [et al.] // Eur. Respir. J. 2008. Vol.31. P.742–750.

Поступила 09.11.2011

Елена Сергеевна Борзенко, ассистент кафедры
общей врачебной практики,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95;
Elena S. Borzenko,
95 Gorkogo Str., Blagoveshensk, 675000;
E-mail: borzenko-lena@mail.ru

