

В.А.Игнатьев¹, О.Н.Титова¹, М.Д.Дидур¹, А.Е.Болотин¹, О.А.Суховская¹, Т.И.Чернухо², М.П.Тимофеева²,
М.В.Канищева², Н.А.Шкляревич¹

Влияние тиотропия бромида на эффективность легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких

1 — НИИП СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

2 — Филиал № 39 Главного бюро МСЭ по Санкт-Петербургу

V.A.Ignatiev, O.N.Titova, M.D.Didur, A.E.Bolotin, O.A.Sukhovskaya, T.I.Chernukho, M.P.Timofeeva, M.V.Kanishcheva, N.A.Shklyarevich

Effect of tiotropium bromide on efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Efficacy of combination of pulmonary rehabilitation (PR) and tiotropium bromide (TB) was studied in the open prospective randomized comparative trial in 87 patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the mean FEV₁, 1.70 ± 0.43 L (49.1 ± 10.7 %_{pred}). Of them, 46 patients received TB (Spiriva) 18 µg daily plus 8-wk PR course (the PR+TB group) and 41 patients received the PR alone (the PR group). Physical tolerability was assessed using 6-minute walk distance (6-MWD), dyspnea was evaluated with the baseline (BDI) and transitional (TDI) dyspnea indices, quality of life (QoL) was assessed using St.George's Respiratory Questionnaire. We also assessed rate and length of exacerbations of COPD. The TB+PR group had FEV₁ higher compared with the PR group after the 92nd day of the study. The 6-MWD increased by 24.6 % (60.2 ± 9.5 m, *p* = 0.03) and by 19.8 % (50.4 ± 9.1 m), respectively, to the end of the study. In a year, the total dyspnea score was 0.75 ± 0.25 in the TB + PR group and 0.44 in the PR group (*p* < 0.05). The exacerbation rate reduced by 22.5 %, the number of exacerbations per one patient per a year decreased by 31.6 %, and the number of days of exacerbation per one patient per a year decreased by 25.3 % (*p* < 0.05) in the TB + PR group compared with the PR group. To the end of the study clinically significant improvement in QoL was found in 49 % of the TB + PR patients and in 27 % of the PR patients (*p* = 0.001). Therefore, the results have demonstrated the combinations of TB+PR to be superior to the PR alone in moderate and severe COPD patients that was as better lung function, higher physical tolerance, clinically significant improvement of dyspnea, less use of salbutamol as-needed, higher QoL, longer (up to 6 months) maintenance of the rehabilitation success.

Резюме

В годичном открытом проспективном рандомизированном сравнительном исследовании изучали эффективность комбинации легочной реабилитации (ЛР) и тиотропия бромида (ТБ) у 87 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней и тяжелой степени (средний ОФВ₁ 1,70 ± 0,43 л, или 49,1 ± 10,7 %_{долж.}): 46 больных группы ТБ + ЛР получали ТБ (Спирива) 18 мкг/сут. и 8-недельный курс ЛР, 41 пациент группы ЛР — только ЛР. Оценивали толерантность к физической нагрузке с помощью 6-минутного теста (6-МТ), одышку — по исходному (ИИО) и транзитному (ТИО) индексам одышки, частоту и длительность обострений, качество жизни (КЖ) — по вопросу госпитализации в г. Георгия. У больных группы ТБ + ЛР после 92-го дня исследования ОФВ₁ был выше, чем в группе ЛР (*p* < 0,05). Расстояние, пройденное в 6-МТ, увеличилось к концу исследования на 24,6 % (60,2 ± 9,5 м, *p* = 0,03) и 19,8 % (50,4 ± 9,1 м) соответственно. Общая оценка одышки по ТИО через 1 год лечения составила в группе ТБ + ЛР 0,75 ± 0,25 балла, в группе ЛР — 0,44 балла (*p* < 0,05). Сочетание ТБ и ЛР приводило к сокращению частоты обострений по сравнению с группой ЛР на 22,5 %, числа обострений на одного пациента в год — на 31,6%, числа дней обострений на одного пациента в год — на 25,3 % (*p* < 0,05). КЖ клинически значимо улучшилось к концу исследования у 49 % больных в группе ТБ + ЛР и у 27 % в группе ЛР (*p* = 0,001).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на современном этапе ассоциируется со значительной заболеваемостью, распространенностью, преждевременной смертностью и трудопотерями, поэтому решение проблемы ее эффективного лечения и реабилитации приобрело важное социально-экономическое значение и обусловило поиск новых подходов и лекарственных препаратов. Ограничение скорости воздушного потока, характерное для ХОБЛ, приводит к нарастанию одышки, невозможности выполнения привычных физических нагрузок и в конечном счете к снижению трудоспособности,

увеличению степени социальной недостаточности и инвалидизации больного [1]. По данным пульмонологического бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) в г. Санкт-Петербурге отмечена тенденция к росту инвалидности в связи с ХОБЛ с 0,67 в 2004 г. до 0,85 в 2005 г. на 10 тыс. населения. Люди трудоспособного возраста, для которых вопрос реабилитационного лечения стоит особенно остро, составляют 30,9 %. Участие больного ХОБЛ в повседневной жизни, во многом зависит от толерантности к физической нагрузке (ФН), снижение которой возникает как в результате вентиляторных ограничений, так и изме-

нений в мышцах (потери их массы и силы) [1–3]. Способствуя преодолению физической детренированности, относительной социальной изоляции, нарушения настроения, потери мышечной массы и веса, легочная реабилитация (ЛР) не решает задачи медикаментозной терапии — предупреждение и контролирование симптомов, уменьшение частоты и тяжести обострений, улучшение спирометрических показателей. Поиск эффективного сочетания ЛР и лекарственных средств является актуальным вопросом восстановительного лечения при ХОБЛ. Для этой цели может быть использован титропия бромид (ТБ), который в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества и опытом успешного применения отечественных исследователей рассматривается как один из наиболее перспективных современных бронходилататоров для терапии ХОБЛ [4–6]. Данный антихолинергический препарат относится к четвертичным аммониевым соединениям, обладает селективностью к M_1 - и M_3 -холинорецепторам, практически лишен системных побочных влияний, обеспечивает бронходилатацию в течение 24 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Отсутствие тахифилаксии обуславливает вероятность длительного использования ТБ в качестве поддерживающей терапии.

В большинстве руководств и рекомендаций по ЛР хорошо представлены ее компоненты, но ничего не говорится о возможностях комбинации с бронхорасширяющими средствами пролонгированного действия (БРС ПД) [7, 8, 3]. Научные исследования по данному вопросу малочисленны и не отвечают на вопрос взаимного влияния ЛР и БРС ПД на такие показатели, определяющие экономическую эффективность проводимого лечения, как частота и длительность обострений и госпитализации [9].

Цель настоящей работы — определить влияние длительного применения ТБ и его сочетания с ЛР на толерантность к ФН, одышку, частоту и длительность обострений, качество жизни (КЖ) у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени, трудоспособного возраста, признанных инвалидами по данному заболеванию.

Материалы и методы

В одногодичном (52 нед.) открытом рандомизированном исследовании приняли участие 110 больных трудоспособного возраста, признанных инвалидами в связи с ХОБЛ, которым предусматривалась индивидуальная программа реабилитации. Во время скринингового обследования выбыли 23 больных из-за несоответствия критериям включения. В результате проведенной рандомизации из 87 пациентов были сформированы 2 группы. В группу ТБ + ЛР вошли 46 больных, в лечении которых применяли комбинацию ТБ (в виде препарата Спирива) и 8-недельного курса ЛР, в группу сравнения (группа ЛР) — 41 больной, у которых реабилитационный курс не сочетали с антихолинергическим препаратом пролонгированного действия.

Препарат Спирива, представлявший капсулы с сухим порошком, для доставки которого использовали ингалятор *Handi-Haller (Boehringer Ingelheim, Germany)*, назначали в дозе 18 мкг один раз в сутки. В группе ЛР медикаментозное лечение проводили β_2 -агонистом короткого действия салбутамолом, теофиллинами, ингаляционными кортикостероидами (иГКС). В группе ТБ + ЛР применение иГКС и теофиллинов было разрешено в том случае, если больной получал стабильную дозу этих препаратов более 6 нед. до начала исследования. Салбутамолом в режиме "по требованию" использовали в обеих группах. В исследование включались пациенты с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ средней и тяжелой степени, признанные инвалидами II–III групп по данному заболеванию, трудоспособного возраста (мужчины 40–60 лет, женщины 40–55 лет), с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) ≤ 60 %_{долж.}, отношением ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ≤ 70 %, приростом ОФВ₁ после ингаляции бронхолитиков менее 12 %, длительностью курения ≥ 10 пачко-лет, имевшие на протяжении последнего года не менее 1 обострения. Критериями исключения стали наличие в анамнезе бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита и других проявлений повышенной сенсибилизации к различным видам аллергенов, эозинофилия в крови, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли бы помешать выполнению ФН или повлиять на результаты лечения, необходимость в постоянной кислородотерапии на момент исследования.

Протокол исследования. При первом посещении выполняли скрининговое обследование больных. Через неделю пациентов рандомизировали по группам. Полученные во время 2-го визита показатели считали исходными. В группе ТБ + ЛР назначали прием препарата. Во время 4-недельного вводного периода проводили обучение и побуждение пациентов к отказу от курения (6 групповых занятий), консультации по питанию, упражнения на релаксацию. Начиная с 5-й нед. (4-е посещение) больные приступали к физической реабилитации (ФР), включавшей занятия лечебной физкультурой (ЛФК) 3 раза в нед. Во время 5-го визита осуществляли динамическое наблюдение и контроль общего состояния больных. После завершающего занятия ЛФК (6-е посещение) больные группы ТБ + ЛР продолжали принимать Спирива еще 37 нед. с ежемесячным контролем состояния (рис. 1).

Занятия ЛФК включали лечебную гимнастику и физическую тренировку дозированной ходьбой. Двигательный режим больного определяли по комплексу клинико-функциональных показателей [7]. На начальном этапе восстановительного лечения у 65 % больных он соответствовал щадящее-тренирующему, 15 % — щадящему и 10 % — тренирующему. Длительность занятий не менее 30 мин 3 раза в неделю. Всем больным рекомендовали выполнение лечебной

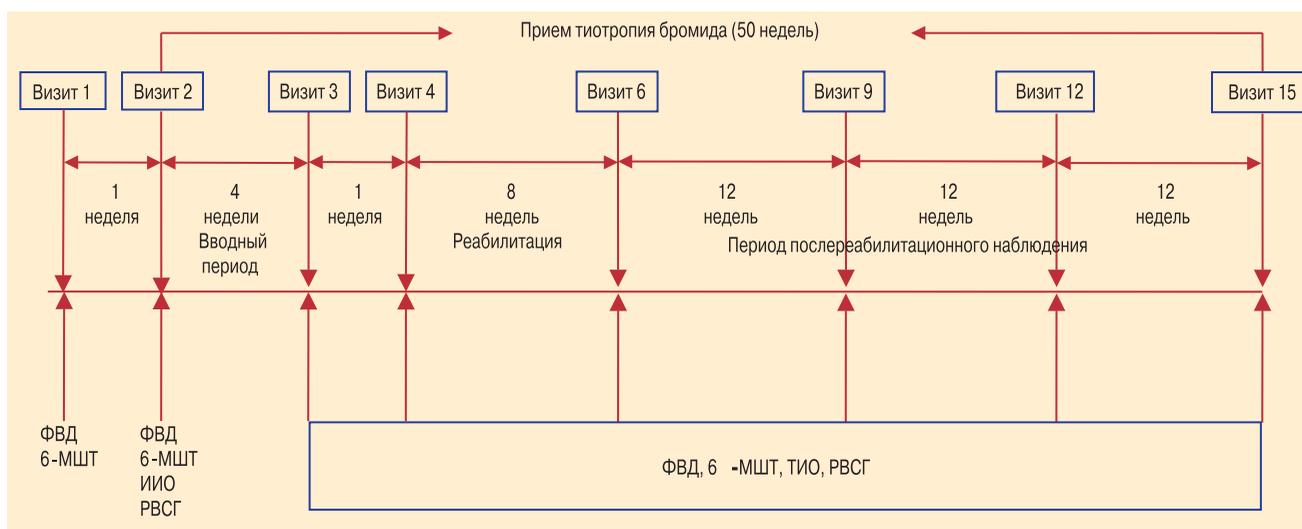


Рис. 1. Протокол исследования

Примечание: ФВД — функциональное исследование внешнего дыхания методом спирометрии, в том числе проба на обратимость бронхиальной обструкции; 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест; ИИО — индекс исходной одышки; ТИО — индекс транзиторной одышки; РВСГ — "Респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия"

гимнастики и дыхание с сопротивлением через дыхательный вибратор "Инга" (Россия) в дозировке 3–5 мин 5 и более раз в сутки в домашних условиях в те дни, когда они не посещали поликлиническое отделение. Программа ЛР предусматривала обучение больных и рекомендации по питанию.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали методом спирографии (установка "Диамант-РКС", Россия) во время 2-го, 3-го, 6-го, 9-го, 12-го и 15-го визитов. Анализировали показатели: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$. Пробу на обратимость бронхиальной обструкции проводили в соответствии с рекомендациями GOLD 2003.

Одышку оценивали с помощью индекса исход-

ной одышки (ИИО) (2-й визит) и индекса транзиторной одышки (ТИО) (3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 15-й визиты), качество жизни — по "Респираторному вопросу госпиталя Святого Георгия" (РВСГ) (2-й, 3-й, 6-й, 9-й, 12-й, 15-й визиты). Пульсоксиметрию (*Criticare systems, 504 plus*), регистрирующую насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2) и 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) проводили во 2-й, 3-й, 6-й, 9-й, 10-й, 12-й визиты. Количество сальбутамола, применяемого в режиме "по требованию" за сутки, пациенты отмечали в дневниках самоконтроля. Анализировали количество госпитализаций и обострений за год. По протоколам бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) и анкетированию больных определяли степень трудовой актив-

Таблица
Демографические и клинические характеристики, предшествующая лекарственная терапия в исследуемых группах больных ХОБЛ

	Группа ТБ	Группа ЛР
Количество рандомизированных пациентов, л	46	41
Количество пациентов, завершивших исследование	42	38
Возраст, количество лет	56,9 ± 6,4	55,7 ± 6,9
Мужчины / женщины	40 / 6	36 / 4
Курение, пачко-лет	34,8 ± 10,6	31,8 ± 12,4
Длительность заболевания (лет)	11,2 ± 5,5	10,1 ± 6,0
$ОФВ_1$, л	1,74 ± 0,29	1,65 ± 0,42
$ОФВ_1$, %долж.	49,7 ± 10,7	48,5 ± 12,7
$ОФВ_1 / ФЖЕЛ$	58,1 ± 9,5	56,0 ± 11,0
ИИО, баллы	5,6 ± 0,2	5,9 ± 0,1
Прием лекарственных препаратов до исследования в (%)		
Антихолинергические	17 (36,9)	16 (39,0)
β -адренергические (ингаляционные)	37 (80,4)	31 (75,6)
иГКС	26 (56,5)	25 (60,9)
Кортикостероиды (оральные)	1 (2,2)	1 (2,4)
Теofilлины	16 (34,8)	14 (34,1)

Примечание: средние значения характеристик ($M \pm m$).

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном
перечне ДЛО¹

Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе
и продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

Расширенный спектр применения,
включающий бронхиальную астму, хроническую
обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) либо их
сочетание у одного больного

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



1. Приказ Минздрава России № 1136-н/06 от 26.06.2006 «О государственной регистрации цен на лекарственные средства, которые обеспечивают значительный экономический эффект».
<http://www.mosmedportal.ru/doc/load/file/11766279.60719-92679.xls>, поименов. 28.09.2006

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества: ипратропия бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромид – 90 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании
«Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1
тел: +7 (495) 411 78 01
факс: +7 (495) 411 78 02
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

ности.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы *Statistica 6.0*. Определяли средние значения исследуемых показателей, ошибку среднего, стандартную ошибку с последующей проверкой межгрупповых различий по критерию Стьюдента, непараметрическому критерию Вилкоксона, и U-тесту Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При оценке баллов ТИО клинически значимыми считали различия ≥ 1 единицы, общего КЖ по РВСТ — ≥ 4 единиц [10].

Результаты и обсуждение

Всего были рандомизированы 87 больных ХОБЛ средней и тяжелой степени. 46 больных, средний возраст $56,9 \pm 6,4$ лет, вошедших в группу ТБ + ЛР, получали Спирива 18 мкг в сутки и 8-недельный курс ЛР; 41 пациент (средний возраст $55,7 \pm 6,9$ лет) группы сравнения — курс ЛР. Демографические и функциональные показатели пациентов, применяемые ими пульмонологические препараты были сопоставимы (таблица). Достоверного различия в количестве пациентов завершивших исследование не было: в группе ТБ — 42, в группе ЛР — 38.

У пациентов, получавших ТБ, до-дозовый ОФВ₁ был выше, чем в группе ЛР во все тестовые дни. Средняя разница величины прироста до-дозового ОФВ₁ (по сравнению с исходным значением) между группами ТБ + ЛР и ЛР были 0,08 л, 0,08 л, 0,09 л на 29, 92 и 182-й день ($p < 0,05$) и 0,11 л на 273-й и 364-й дни исследования ($p < 0,01$). Существенный прирост ОФВ₁ наблюдали только у больных, принимавших Спирива на 92-й день исследования — 0,140 л, $p = 0,01$ (рис. 2). Лечение ТБ способствовало повышению до-дозовой ФЖЕЛ по сравнению с группой ЛР. Разница между двумя группами были 0,18 л, 0,21 л, 0,19 л и 0,20 л на 29-й, 92-й, 176-й и 364-й дни исследования соответственно. Статистической значимости она достигала на 92-й, 176-й и 364-й дни ($p < 0,05$). Полученные результаты указывали на уменьшение бронхиальной обструкции в группе ТБ + ЛР, отсутствие значимого влияния ЛР на показатели ФВД у больных ХОБЛ и соответствовали данным других авторов [9, 11].

Через 1 мес. лечения (3-й визит) в группе ТБ + ЛР регистрировали отчетливую тенденцию к повышению толерантности к ФН. Начиная с 3-го посещения, больные группы ТБ + ЛР проходили большее расстояние при проведении 6-МШТ, чем группы ЛР. Межгрупповая разница составила $17,2 \pm 8,4$ м ($p = 0,19$). Она достигла достоверной значимости после завершения курса ФР (6-й визит) и продолжала увеличиваться к 25-й неделе (9-й визит) восстановительного лечения: $53,7 \pm 9,4$ м и $70,4 \pm 10,2$ м, $p < 0,05$ соответственно, оставаясь существенной к концу 1-го года наблюдения (15-й визит; $50,4 \pm 9,5$ м, $p = 0,04$). Пройденная дистанция за период ФР (6-й визит, 92-й день) в группе ТБ + ЛР увеличилась на 48,3 %, в группе ЛР — на 19,0 %. Можно предпо-

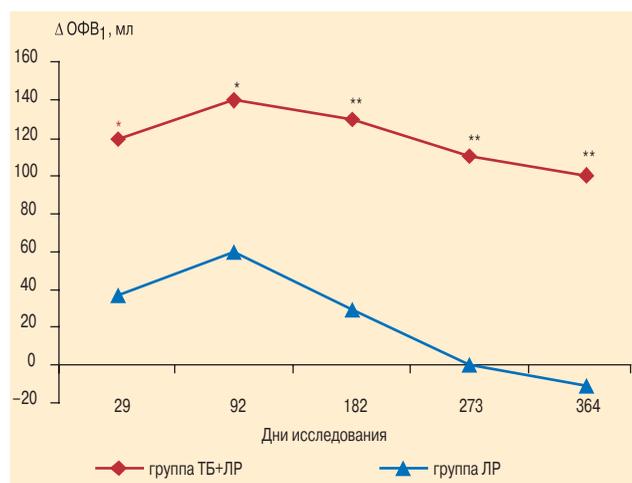


Рис. 2. Изменения ОФВ₁ по сравнению с исходными значениями в течение 1 года в исследуемых группах
Примечание: группа ТБ + ЛР — группа больных, где назначали сочетание тиотропия бромида и легочной реабилитации; группа ЛР — группа сравнения, где больным назначали легочную реабилитацию; * — различия между группами достоверны при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$.

жить, что ТБ повышал эффективность физической тренировки, что согласуется с данными ранее проведенных исследований. *D.E. O'Donnell et al.* [12] отмечали при длительном приеме ТБ увеличение время выполнения субмаксимальной нагрузки на велоэргометре на 41 %, а *R. Casaburi et al.* [9] — на тредмиле на 80 %. Отношение среднего значения пройденной дистанции в группе ТБ + ЛР к соответствующему показателю в группе ЛР выросло с 1,06 перед ФР (3-й визит, 29-й день) до 1,17 после курса ФР (6-й визит, 92-й день). Максимальная дистанция в группе ТБ + ЛР зарегистрирована после завершения реабилитационного лечения (6-й визит, 92-й день) — $363,5 \pm 20,1$ м (70,6 %_{долж.}) по сравнению с исходным значением $245,1 \pm 18,3$ м (47,9 %_{долж.}). Повышение толерантности к ФН, достигнутое в результате ФР, сохранялось в группе ТБ + ЛР последующие 6 месяцев. В группе ЛР отмечалось постепенное снижение величины дистанции. К концу 1-го года у больных, получавших Спирива, пройденное расстояние превышало исходный уровень на 24,6 % ($60,2 \pm 9,5$ м, $p = 0,03$) и на 19,8 % ($50,4 \pm 9,1$ м) соответствующий показатель группы сравнения. Динамика величины пройденной дистанции и падения насыщения кислородом капиллярной крови во время 6-МШТ в обеих группах на этапах наблюдения представлена на рис. 3.

В проведенном исследовании не было отмечено существенного улучшения одышки в до-реабилитационном периоде. Отчасти это могло быть связано с выраженной обструкцией дыхательных путей у больных, участвовавших в исследовании. Учитывая, что большинство пациентов вели малоподвижный образ жизни, ограничивая привычную функциональную активность из-за одышки или боязни ее и имели соответствующие патологические изменения скелетной мускулатуры, можно предположить, что достижение ощутимого облегчения диспноэ у них было

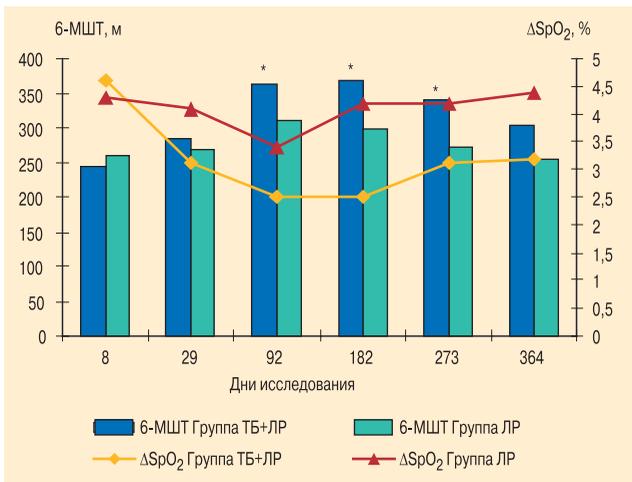


Рис. 3. Изменение расстояния и насыщения крови кислородом при проведении теста с 6-минутной ходьбой на этапах наблюдения. Примечание: 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест. ΔSpO₂ — изменение насыщения артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии в конце 6-МШТ.

возможно только в результате физической тренировки. У больных, принимавших Спирива, наблюдали тенденцию к улучшению по всем трем разделам ТИО и по общему количеству баллов, начиная с 3-го визита (29-й день) наблюдения. На 92-й день (6-й визит, после ФР) оно становилось статистически значимым — $1,72 \pm 0,23$ баллов; в группе ЛР — $0,91 \pm 0,21$ баллов, $p < 0,05$. Через 1 год лечения общая оценка по ТИО в группе ТБ + ЛР составляла $0,75 \pm 0,25$ баллов, в группе ЛР — $0,44$ баллов, $p < 0,05$. Межгрупповое различие общей оценки по ТИО становилось клинически значимыми к концу 3-го мес. после ФР (9-й визит) — $1,21 \pm 0,19$ баллов и сохранялось до конца 1-го года — $1,19 \pm 0,20$ баллов, $p < 0,05$ (рис. 4). Количество пациентов, достигших клинически значимого улучшения по общей оценке ТИО к концу 1-го года наблюдения, было больше в группе ТБ + ЛР (34 %), чем в группе сравнения (18 %), $p < 0,05$. Полученные данные указывали, что применение ТБ способствовало более эффективному и длительному облегчению одышки, достигнутому в результате ФР и подтверждалось уменьшением в группе ТБ + ЛР использования сальбутамола, при-

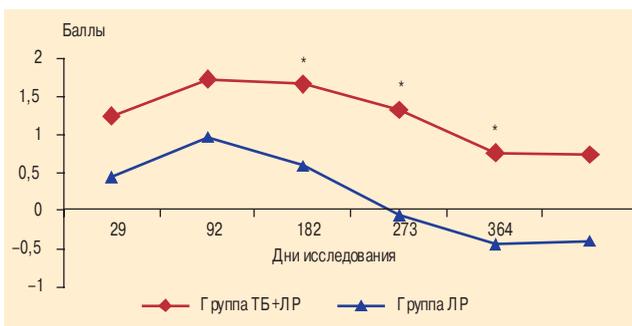


Рис. 4. Изменение выраженности диспноэ по общей оценке индекса транзиторной одышки в исследуемых группах за период наблюдения. Примечание: * — различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

меняемого в "режиме по требованию". Межгрупповая разница в среднем 1,0 доза сальбутамола в день была статистически значимой в 31 из 52 нед.

Каждое обострение ухудшает прогноз ХОБЛ, и с клинической точки зрения его можно рассматривать как фактор прогрессирования болезни. Как правило, оно сопровождается дополнительными расходами на медикаменты, увеличением незапланированных обращений за медицинской помощью. В проведенном исследовании количество пациентов, у которых возникло одно и более обострений (любой тяжести) в течение 1 года составило 43,5 % (20 больных) в группе ТБ + ЛР и 56,1 % (23 больных) — в группе ЛР, $p = 0,01$; число обострений на одного пациента за год 1,34 и 1,96, $p = 0,002$; число дней обострений на 1 пациента за год — 19,7 и 26,4 соответственно ($p = 0,01$). Количество пациентов, госпитализированных из-за обострения ХОБЛ в исследуемых группах, достоверно не отличалось. Анализ протоколов бюро МСЭ и анкетирования больных показал, что 7 больных (15,2 %) группы ТБ + ЛР вернулись к трудовой деятельности, в группе ЛР — 3 пациента (7,3 %). Таким образом, сочетание ТБ и ЛР приводило к сокращению числа обострений по сравнению с группой ЛР на 22,5 %, числа обострений на одного пациента в год — на 31,6 %, числа дней обострений на одного пациента в год — на 25,3 %, $p < 0,05$.

КЖ, связанное со здоровьем, оценивали по РВСГ. Общее КЖ, определяемое как исходное, составляло $45,14 \pm 1,36$ в группе ТБ + ЛР и $44,57 \pm 1,49$ в группе ЛР. За время лечения оно улучшалось в обеих группах, но на всех этапах наблюдения было ниже (т. е. лучше) в группе ТБ + ЛР. Общее КЖ отличалось от исходного во время 6 (сразу после ФР), 9 (3 мес. после ФР) и 12-го визитов (6 мес. после ФР) в группе ТБ + ЛР — на $-7,03 \pm 0,14$, $-5,41 \pm 0,14$ и $-4,09 \pm 0,14$; в группе ЛР — на $-3,42$, $-1,05$ и $-0,21$ соответственно, $p > 0,05$ (рис. 5). Разница между группой ТБ + ЛР и группой сравнения была статистически значимой к 9-му визиту: $-3,89 \pm 1,05$ ($p = 0,02$) и сох-

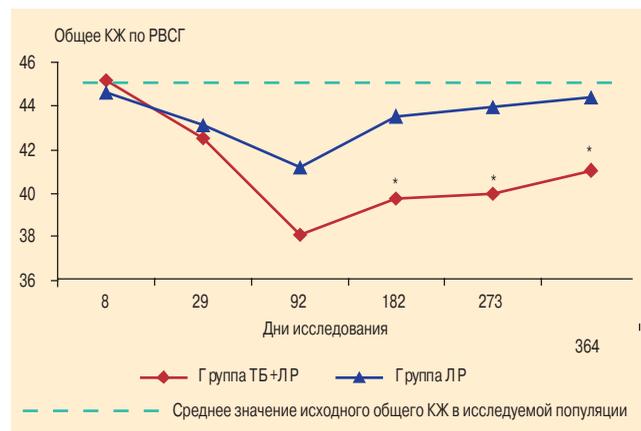


Рис. 5. Изменение средних значений общего КЖ, определяемого по "Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия", в исследуемых группах на этапах наблюдения. Примечание: * — различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

ранялась до конца 1-го года наблюдения $-3,31 \pm 0,14$ ($p = 0,04$). Количество пациентов, достигших клинически значимого улучшения КЖ к концу 1-го года исследования было больше в группе ТБ + ЛР (49 %), чем в группе ЛР (27 %), $p = 0,001$.

Таким образом, результаты исследования, проведенного в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике, продемонстрировали эффективность и преимущества комбинации ЛР и ТБ у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени, признанных инвалидами II–III групп по данному заболеванию. Критериями эффективности явились улучшение легочной функции, повышение толерантности к ФН, клинически значимое облегчение одышки, снижение количества используемого в режиме "по требованию" сальбутамола, улучшение КЖ, более длительное (до 6 мес.) сохранение результатов реабилитационного лечения, по сравнению с группой, где применяли только ЛР.

Литература

1. Авдеев С.Н. Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные (по материалам 14-го конгресса Европейского респираторного общества, Глазго 2004). *Consilium Medicum* 2004; 10: 475–480.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2003.
3. Павленко С.С., Павленко Н.С., Куделя Л.М. и др. Исследование эффективности лечения больных хронической обструктивной болезнью легких препаратом Спирива (тиотропия бромид) в Новосибирской области. *Пульмонология* 2005; 4: 92–96.
4. Физические методы лечения в пульмонологии / Клячкин Л.М., Малявин А.Г., Пономаренко Г.Н. и др. СПб.: СЛП; 1997.
5. Шмелев Е.И., Хмелькова М.А. Опыт применения М-холинолитика длительного действия тиотропия бромид (спирива) у больных хронической обструктивной болезнью легких 3-й стадии. *Тер. арх.* 2005; 12: 1–4.
6. British Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001; 56: 827–834.
7. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B. et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127 (3): 809–817.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2004. Available at: <http://www.goldcopd.org>. Accessed February 8, 2005
9. Jones P.W. Interpreting thresholds for clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 398–404.
10. O'Donnell D.E., Fluge T., Gercen F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
11. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2001; 172: 19–38.
12. Vinckin W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1-year treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.

Поступила 31.10.06

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-036.12-085.23