

**О.В. Коркушко, Н.Д. Чеботарев, А.В. Писарук, Э.О. Асанов**  
**КОРРЕКЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ**  
**ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА:**  
**ХРОНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД**

*Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев*

Развитие патологических изменений при хроническом обструктивном бронхите (ХОБ), связанных с бронхиальной обструкцией, усугубляет состояние гипоксии у людей пожилого и старческого возраста [1, 2, 4–8, 10, 12]. Бронхиальная обструкция ведет к нарушению оксигенации крови в легких, гипоксемии и, в конечном итоге, к развитию гипоксии. В связи с этим поиск наиболее эффективных бронхолитиков и оптимальных схем введения препаратов имеет важное значение для клинической практики.

Известно, что важную роль в механизмах бронхоспазма играют вегетативные, в частности, парасимпатические влияния на бронхи [5]. В течение суток тонус симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы закономерно изменяется [3]. Разработка эффективных методов лечения бронхиальной обструкции у больных ХОБ должна базироваться на глубоком изучении патогенетических механизмов и основываться на принципах дифференцированного, индивидуализированного подбора бронхолитика.

По данным литературы, у больных ХОБ изменяются суточные ритмы бронхиальной проходимости [12, 13]. Как известно, суточные колебания бронхиальной проходимости у больных ХОБ связаны с парасимпатическими и симпатическими влияниями на бронхи. Значительное повышение тонуса вагуса и снижение симпатической активности может приводить к бронхоспазму. Ранее проведенные нами исследования показали, что у больных ХОБ пожилого возраста наблюдаются нарушения бронхиальной проходимости преимущественно в вечернее, ночное и раннее утреннее время суток, связанные с усилением парасимпатических влияний на бронхи [3]. Поэтому существенно повысить эффективность лечения бронхиальной обструкции можно используя хронотерапевтический подход, основанный на знании суточных ритмов бронхиальной проходимости и вегетативного тонуса у больных ХОБ.

В настоящее время хронотерапевтические схемы лечения получают все большее распространение, причем эффект от них существенно выше по сравнению с таковым от использования обычных традиционных схем лечения. Исходя из методических приемов подбора оптимального времени для лечебного воздействия выделяют два подхода — групповую и индивидуальную хронотерапию [1, 11]. При групповой хронотерапии учитывают среднегрупповые особенности биоритмов при данном заболевании, при индивидуальной — индивидуальные ритмы. Последний подход наиболее эффективен, так как в этом случае подбирают схему введения лекарств для каждого больного отдельно, в соответствии с особенностями его суточных ритмов.

Исходя из этого, целью настоящего исследования явилась оценка эффективности хронотерапии ХОБ у больных пожилого возраста бронхолитиками различного механизма действия: ингаляционного холинолитика атровента, ингаляционного агониста  $\beta_2$ -адренорецепторов сальбутамола и теофиллина пролонгированного действия.

**Объект и методы исследования.** Обследовано 30 больных ХОБ в возрасте 60–74 лет с дыхательной недостаточностью I–II ст., вне стадии обострения. Для оценки суточных ритмов бронхиальной проходимости исследовалась пиковая скорость форсированного выдоха (ПСВ) с интервалом в один час с 4 ч утра и до 23 ч вечера с помощью пикфлоуметра фирмы "Boehringer Ingelheim".

Изучены бронхолитики с различным механизмом действия: ингаляционный бронхолитик атровент (ипратропиума бромид), ингаляционный бронхолитик сальбутамол, теофиллин пролонгированного действия. Для изучения эффективности терапии бронхиальной обструкции при ХОБ у больных пожилого возраста бронхолитики назначались по стандартной схеме: атровент по 2 ингаляционные дозы 3 раза в день (в 8, 14 и 20 ч), сальбутамол по 1 ингаляционной дозе 4 раза в день (в 8, 12, 16 и 20 ч), теофиллин пролонгированного действия по 1 таб. (200 мг) 2 раза в день (в 8 и 20 часов). При хронотерапевтическом подходе препарат назначался в тех же дозах в периоды максимального снижения ПСВ индивидуально для каждого больного.

Бронхолитик назначался в периоды снижения ПСВ, снижения симпатических и повышения парасимпатических влияний на бронхи индивидуально для каждого больного. Эффективность терапии оценивалась по изменению среднесуточного уровня ПСВ.

Для оценки суточной динамики вегетативного тонуса в настоящей работе использован метод спектрального анализа волновой структуры сердечного ритма [14, 15]. Этот метод основан на том, что последовательный ряд кардиоинтервалов имеет характерную волновую структуру, отражающую регуляторные влияния на синусовый узел сердца вегетативной нервной системы. Поэтому спектральный анализ кардиоритмограммы дает важную информацию о состоянии вегетативной нервной системы. Высокочастотные колебания сердечного ритма (HF-high frequency) обусловлены модуляцией тонуса вагуса при дыхании. Их амплитуда зависит от уровня тонических парасимпатических влияний на сердце и поэтому является показателем этого тонуса. Низкочастотные колебания ритма сердца (VLF, LF) отражают, в основном, симпатические влияния на сердце. Для оценки суточной динамики вегетативного тонуса нами проводилась непрерывная регистрация RR-интервалов в течение суток с помощью автономного портативного регистратора

"PP-101/24" компьютерной системы анализа вариабельности ритма сердца фирмы "Сольвейг", Украина.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики и спектрального анализа с помощью компьютерной программы "Statistica 5.0 for Windows".

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные нами исследования показали, что среднесуточная величина ПСВ у больных ХОБ пожилого возраста до лечения составляла  $296 \pm 3,0$  л/мин, что существенно ниже, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми. Суточная динамика вагусной активности у больных ХОБ существенно отличалась от ритма парасимпатической активности у здоровых людей пожилого возраста (рис. 1).



Рис. 1. Суточная динамика парасимпатического тонуса (HF, мс<sup>2</sup>) у здоровых (сплошная линия) и больных ХОБ людей (пунктирная линия) пожилого возраста.

Полученные нами данные свидетельствуют, что у больных ХОБ пожилого возраста имеет место более значительное повышение парасимпатического тонуса в вечернее, ночное и утреннее время суток. Поэтому одним из препаратов, который мы использовали для коррекции нарушений бронхиальной проходимости у больных ХОБ пожилого возраста был М-холинолитик атровент. Были изучены различные схемы его назначения. При использовании атровента по стандартной схеме (по 2 дозы 3 раза в день) улучшалась бронхиальная проходимость практически у всех больных ХОБ (рис. 2), однако степень этих сдвигов, оцениваемая по изменению среднесуточного уровня ПСВ, была небольшой (6 %), но статистически достоверной ( $p < 0,05$ ). Это обусловлено тем, что у пожилых больных ХОБ

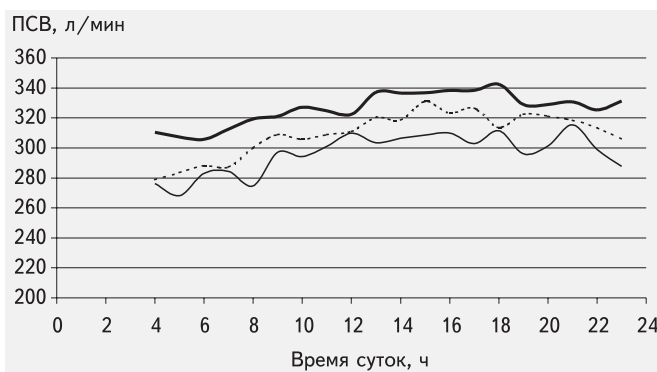


Рис. 2. Суточная динамика ПСВ у больных ХОБ пожилого возраста до лечения (сплошная тонкая линия), при стандартной схеме лечения (пунктирная линия) и в случае хронотерапии препаратом атровент (сплошная толстая линия)

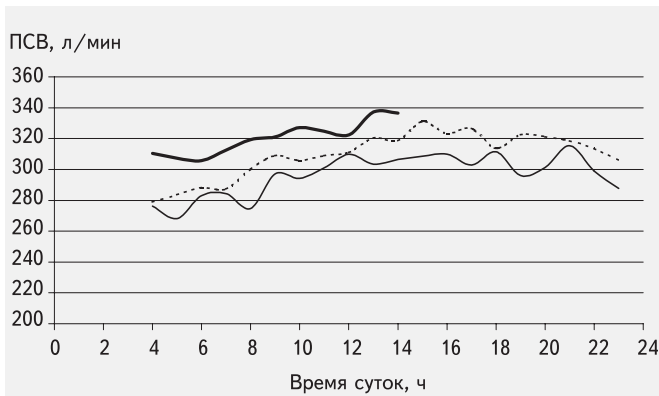


Рис. 3. Суточная динамика ПСВ у больных ХОБ пожилого возраста до лечения (сплошная тонкая линия), при стандартной схеме лечения (пунктирная линия) и в случае хронотерапии салбутамолом (сплошная толстая линия)

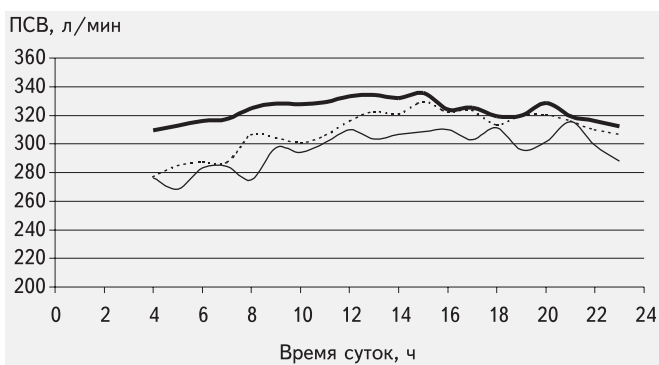


Рис. 4. Суточная динамика ПСВ у больных ХОБ пожилого возраста до лечения (сплошная тонкая линия), при стандартной схеме лечения (пунктирная линия) и в случае хронотерапии пролонгированным теофиллином (сплошная толстая линия).

функциональный компонент бронхиальной обструкции, связанный с бронхоспазмом, обычно играет меньшую роль, по сравнению с органическими изменениями бронхов. Кроме того, при стандартной схеме назначения бронхолитика не учитываются колебания бронхиальной проходимости и вегетативного тонуса в течение суток.

Использование индивидуального хронотерапевтического подхода для лечения бронхиальной обструкции атровентом существенно повышало эффективность препарата (рис. 2). Среднесуточный уровень бронхиальной проходимости увеличивался, в среднем по группе обследованных, на 15 %. Наиболее выраженное увеличение бронхиальной проходимости под влиянием атровента было в ночное и в раннее утреннее время суток, когда отмечалось наибольшее снижение ПСВ. В случае стандартной схемы лечения в это время суток бронхиальная проходимость была низкой и не отличалась от той, которая зарегистрирована до лечения. Это связано с тем, что при стандартной схеме лечения препарат назначался только днем. Кроме того, хронотерапевтический подход к лечению бронхиальной обструкции позволил, в ряде случаев, сократить суточную дозу атровента, что уменьшало вероятность нежелательных побочных эффектов препарата. Исследования также показали, что эффект атровента зависел от величины бронхиальной проходимости и парасимпатического тонуса. Прирост ПСВ под влиянием препарата был тем большим,

чем ниже была эта величина в данное время суток и чем выше парасимпатический тонус.

В ряде случаев у больных ХОБ определенную роль в развитии бронхоспазма играет снижение симпатических бронходилатирующих влияний на бронхи. Поэтому другим препаратом, который мы применяли у больных ХОБ пожилого возраста был агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов сальбутамол. Препарат назначался по различным схемам. При стандартной схеме назначения сальбутамола (по 1 дозе 4 раза в день) отмечалось улучшение бронхиальной проходимости практически у всех больных ХОБ (рис. 3). При этом сдвиги среднесуточного уровня ПСВ составили около 4 %. Как мы уже отмечали, это связано со схемой назначения препарата (стандартная терапия), при которой не учитываются суточные ритмы бронхиальной проходимости и вегетативного тонуса, а также меньшей ролью функционального компонента бронхоспазма у пожилых больных ХОБ.

Хронотерапевтический подход позволил существенно повысить эффективность сальбутамола (рис. 3). Было отмечено повышение среднесуточного уровня бронхиальной проходимости, в среднем по группе обследованных, на 11 %. В периоды наибольшего снижения ПСВ (ночное и в раннее утреннее время суток), отмечалось наиболее выраженное увеличение бронхиальной проходимости под влиянием сальбутамола. Также, в ряде случаев, использование хронотерапевтического подхода позволило сократить суточную дозу сальбутамола. Это снизило вероятность нежелательных побочных эффектов препарата. Кроме того, было отмечено, что прирост ПСВ под влиянием сальбутамола был тем большим, чем ниже была эта величина в данное время суток и чем ниже был симпатический тонус.

Необходимо отметить, что в процессе лечения у 3 больных отмечалось усиление симпатических влияний на сердце в виде тахикардии. Поэтому назначение препарата пожилым больным ХОБ с сопутствующей кардиальной патологией требует осторожного подхода.

Не всегда нарушения бронхиальной проходимости у больных ХОБ связаны с вегетативными влияниями на бронхи. Поэтому нами изучена эффективность использования у больных ХОБ препарата с миотропным действием — пролонгированного теофиллина при назначении препарата по 1 таб. 2 раза в день (в 8 и 20 ч) — стандартная схема лечения и в периоды снижения бронхиальной проходимости, но не более 2 раз в сутки — хронотерапия.

Проведенные исследования показали, что под влиянием пролонгированного теофиллина бронхиальная проходимость незначительно улучшается, о чем свидетельствует рост среднесуточного уровня ПСВ (в среднем около 4 %). Применяя препарат с использованием индивидуального хронотерапевтического подхода удалось добиться большего повышения бронхиальной проходимости у больных ХОБ пожилого возраста (рис. 4). В среднем по группе обследованных при использовании хронотерапевтического подхода отмечался рост среднесуточного уровня ПСВ на 10 %. Следует отметить, что в случае хронотерапии уменьшалась вероятность нежелательных побочных эффектов препарата в связи с возможностью снижения его дозы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности лечения бронхиаль-

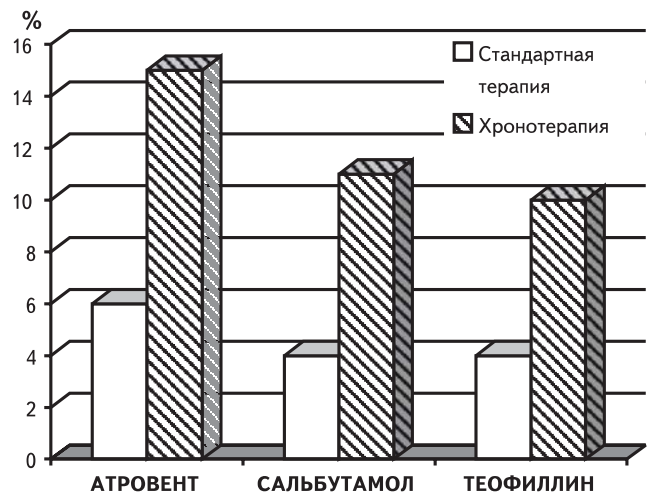


Рис. 5. Сдвиги (в %) среднесуточной ПСВ под влиянием различных бронхолитиков у больных ХОБ пожилого возраста (при стандартном лечении и хронотерапии).

ной обструкции у больных ХОБ пожилого возраста при использовании индивидуального хронотерапевтического подхода. Доминирующий механизм бронхиальной обструкции у больных ХОБ пожилого возраста, связанный с парасимпатическими влияниями, что обуславливает более высокую эффективность атривента (рис. 5).

#### Выводы

1. Эффективность бронхолитиков с различным механизмом действия при ХОБ у больных пожилого возраста зависит как от характера и степени нарушений бронхиальной проходимости, так и от активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в разное время суток.

2. Использование хронотерапевтического подхода для коррекции бронхиальной проходимости существенно повышает эффективность терапии ХОБ у больных пожилого возраста.

3. Наиболее эффективным бронхолитиком у больных пожилого возраста, страдающих ХОБ, является атривент.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Десярева З.Я., Моисеева Н.И., Федосеев Г.Б. Хронобиологический подход в клинике и терапии бронхиальной астмы // Хронобиология и хронопатология. — Москва, 1981. — С. 923.
2. Коркушко О.В. Неспецифические заболевания легких в гериатрической практике. — Киев, 1984. — 220 с.
3. Коркушко О.В., Писарук А.В., Чеботарев Н.Д. Связь суточных ритмов бронхиальной проходимости с колебаниями вегетативного тонуса у здоровых и больных хроническим обструктивным бронхитом пожилого возраста // Укр. пульмонолог. журнал. — 1999. — № 3. — С. 75–77.
4. Крофтон Дж., Дуглас А. Заболевания органов дыхания. — Москва: Медицина, 1974. — 728 с.
5. Микельский В.В. Клинические данные о холинергической и адренергической регуляции бронхиального тонуса у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой // Клин. мед. — 1978. — Т. 56. — № 12. — С. 72–76.
6. Овчаренко С.И. Хронические обструктивные заболевания легких (современные концепции и перспективные направления) // Тер. архив. — 1996. — № 8. — С. 86–88.
7. Палеев Н.Р. Болезни органов дыхания: Руководство для врачей: В 4 т. — Москва: Медицина, 1990. — 384 с.
8. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Борохов А.И. Хронические неспецифические заболевания легких. — Москва: Медицина, 1985. — 240 с.

9. Федосеев Г.Б., Дегтярева З.Я. Биологические ритмы проходимости бронхов у здоровых лиц и больных с бронхиальной обструкцией // Физиол. и патофизиол. механизмы проходимости бронхов. — Ленинград, 1984. — С. 211–227.
10. Феценко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 1. — С. 5–9.
11. Хронобиология и хрономедицина // Под ред. Ф.И. Комарова. — Москва: Медицина, 1989. — 400 с.
12. Ciappi G., De Benedetto F., D'Ilario F. et al. Chronobiological aspects of bronchial tone // Chronobiologia. — 1982. — Vol. 9, N 2. — P. 163–172
13. Hetzel M.R., Clark T.J.H. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate // Thorax. — 1980. — Vol. 35, N 10. — P. 732–738.
14. Katona P.G., Jih R. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control // J.Appl. Physiol. — 1975. — 39. — P. 801–805.
15. Kilborn M., Barger A. C., Shannon D. C., et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // Am. J. Physiol. — 1985. — 248. — P. 151–155.

### КОРРЕКЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ХРОНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

**О.В. Коркушко, Н.Д. Чеботарев, А.В. Писарук, Э.О. Асанов**

#### Резюме

Обследованы больные хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) 60–74 лет (30 человек). Для оценки суточных ритмов бронхиальной проходимости исследовалась пиковая скорость форсированного выдоха (ПСВ), измерение которой проводилось с интервалом 1 ч с 4 ч утра и до 23 ч вечера с помощью пикфлоуметра фирмы "Boehringer Ingelheim". Изучена эффективность терапии бронхиальной обструкции препаратами ипратропиума бромидом, салбута-

молом и пролонгированным теофиллином при назначении препаратов по стандартной схеме лечения и с учетом циркадных ритмов бронхиальной проходимости и тонуса вегетативной нервной системы, индивидуально для каждого больного — хронотерапия.

Исследования показали, что среднесуточная ПСВ при стандартной схеме лечения увеличивалась, в среднем, на 4–6 %, а при хронотерапевтическом подходе — на 10–15 %. Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности лечения бронхиальной обструкции у больных ХОБ пожилого возраста при использовании индивидуального хронотерапевтического подхода.

### CORRECTION OF BRONCHIAL PASSABILITY IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS: A CHRONOTHERAPEUTIC APPROACH

**O.V. Korkushko, N.D. Chebotarev, A.V. Pysaruk, E.O. Asanov**

#### Summary

30 patients with chronic obstructive bronchitis (COB) 60–74 years old were examined. For the assessment of daily rhythms of bronchial passability the peak expiratory flow rate (PEFR) was measured with an hour interval. The tests were conducted from 4 a.m. 11 p.m., using peakflowmeter by "Boehringer Ingelheim". We studied the effectiveness of broncholytic therapy with ipratropium, salbutamol and long-acting theophylline. The drugs were administered according both standard therapeutic scheme and at the moments of decreased bronchial passability, which depended on autonomic nervous system tone (individually for each patient) — chronotherapy.

The daily average peak of PEFR increased under the standard therapeutic scheme by average 4–6 %, and under the chronotherapeutical approach — by 10–15 %. The obtained data indicated higher therapeutic effectiveness of individual chronotherapeutic treatment in elderly COB patients.

УДК 616.233-007.271-08-031.84"405"

**Т.А. Перцева, Т.С. Онищенко**

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

Актуальность изучения хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ), к которым относится хронический обструктивный бронхит (ХОБ), связана с продолжающимся ростом заболеваемости, сохраняющейся тенденцией к увеличению смертности и стойкой утраты трудоспособности [6]. Важнейшим признаком ХОЗЛ является прогрессирование болезни, которое сопровождается ухудшением функции внешнего дыхания (ФВД) и характеризуется уменьшением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более чем на 50 мл в год. В связи с этим основными целями лечения ХОЗЛ являются: замедление темпов прогрессирования заболевания, уменьшение частоты и продолжительности обострений, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни [3].

Современные представления о сущности ХОБ декларируют бронхиальную обструкцию главным и универсальным источником всех последующих патоло-

гических событий, развивающихся при постоянном прогрессировании заболевания и приводящих к дыхательной недостаточности [7, 10]. Поэтому ведущее место в лечении ХОБ занимают бронхорасширяющие препараты, являющиеся средствами базисной терапии [5, 8, 10, 14, 15, 17].

Из существующих бронходилатирующих средств в лечении ХОБ используются антихолинергические препараты,  $\beta_2$ -агонисты и метилксантины. В последнее время в клинической практике получили широкое распространение комбинированные ингаляционные препараты, содержащие антихолинергические средства и  $\beta_2$ -агонисты [1, 2, 9, 11]. Последовательность назначения и сочетания этих средств представлены в различных консенсусах по диагностике и лечению ХОЗЛ и зависят в основном от тяжести заболевания, характера его прогрессирования [4, 15, 17,]. Клиническое значение бронхолитических препаратов в лечении обострения бронхообструктивного синдрома доказано, однако эффективность длительной бронхолитической терапии