

## Н. Д. Чеботарев, А. В. Писарук, Э. О. Асанов КОМБИНИРОВАННАЯ ХРОНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

*Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев*

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) является одним из основных патологических процессов, способствующих ускоренному старению, развитию легочной недостаточности, инвалидизации людей пожилого возраста и преждевременной смерти [2, 4, 6, 8, 10]. Поэтому изучение возрастных особенностей патогенеза бронхиальной обструкции у больных ХОБ и разработка эффективных методов лечения этой патологии у людей пожилого возраста имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение.

Известно, что важную роль в механизмах регуляции тонуса бронхов играют симпатические и 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.

Проведенные нами ранее исследования [3] показали, что у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) пожилого возраста наблюдаются нарушения бронхиальной проходимости преимущественно в вечернее, ночное и раннее утреннее время суток, связанные с усилением парасимпатических влияний на бронхи. Поэтому для коррекции нарушений бронхиальной проходимости целесообразно использовать бронхолитики с М-холиноблокирующим действием. В то же время, в дневное время суток ухудшение бронхиальной проходимости обычно не связано с повышением тонуса парасимпатической нервной системы. Поэтому в это время суток более эффективны адrenomиметики. Особенно их эффект выражен в случае снижения симпатической активности.

Литературные данные свидетельствуют об изменениях суточных ритмов бронхиальной проходимости у больных ХОБ [12, 13]. Существенно повысить эффективность лечения 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.

Ранее нами изучена эффективность индивидуальной хронотерапии бронхиальной обструкции холинолитиком — ипратропиума бромидом (MDI) и агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов — салбутамола сульфатом (MDI). Показана большая эффективность хронотерапии, по сравнению со стандартной схемой лечения. Однако, учитывая различные механизмы бронхоспазма в разное время суток, можно было предположить, что назначение бронхолитиков с разным механизмом действия окажется более эффективным. При этом эти препараты должны приниматься не одновременно, а в разное время суток. Такую схему хронотерапии можно условно назвать комбинированной.

Исходя из этого, целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинированной хронотерапии больных ХОБ пожилого возраста М-холинолитиком — ипратропиума бромидом (MDI) и агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов — салбутамола сульфатом (MDI).

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследовано 22 больных 60–74 лет с ХОБ II стадии, вне фазы обострения, ДН I–II ст.

Для оценки суточных ритмов бронхиальной проходимости исследовалась пиковая скорость форсированного выдоха (ПСВ) с интервалом 1 ч с 4 ч утра и до 23 ч вечера с помощью пикфлоуметра фирмы "Boehringer Ingelheim".

В настоящее время для оценки состояния вегетативной нервной системы широко используется анализ variability ритма сердца. В настоящей работе использован метод спектрального анализа волновой структуры сердечного ритма для оценки суточной динамики вегетативного тонуса [14, 15]. Этот метод основан на том, что последовательный ряд кардиоинтервалов (кардиоритмограмма) имеет характерную волновую структуру, отражающую регуляторные влияния на синусовый узел сердца вегетативной нервной системы. Поэтому анализ кардиоритмограммы дает важную информацию о состоянии вегетативной нервной системы. Высококачественные 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. 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 variability ритма сердца фирмы "Сольвейг", Украина.

Изучена эффективность комбинированной хронотерапии бронхиальной обструкции бронхолитиком — ипратропиума бромидом (MDI) и агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов — салбутамола сульфатом (MDI)

При комбинированном хронотерапевтическом подходе ипратропиума бромид (MDI) назначался в периоды максимального снижения ПСВ и повышения парасимпатической активности, а салбутамола сульфат (MDI) — в периоды снижения ПСВ без повышения парасимпатической активности, индивидуально для каждого больного, но не более 3 раз в сутки. Эффективность терапии оценивали по изменению среднесуточного уровня ПСВ.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики и спектрального анализа с помощью компьютерной программы "Statistica 5.0 for Windows". Рассчитывались средние арифметические величины показателей, их ошибки и достоверность различий средних величин в разных группах в соответствии с критерием Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали проведенные исследования, у больных ХОБ значительно снижен среднесуточный уровень бронхиальной проходимости, причём отмечается выраженное снижение ПСВ в вечернее, ночное и, особенно, раннее утреннее время суток. Среднесуточная величина ПСВ до лечения составляла  $296 \pm 3,0$  л/мин, а максимальные значения отмечались в 10–14 ч дня. У больных ХОБ пожилого возраста в вечернее время, ночью и рано утром зарегистрировано выраженное снижение бронхиальной проходимости. В это время суток у них клинически отмечалось затрудненное дыхание.

Известно, что тонус бронхов контролируется вегетативной нервной системой. При этом парасимпатический контроль яв-

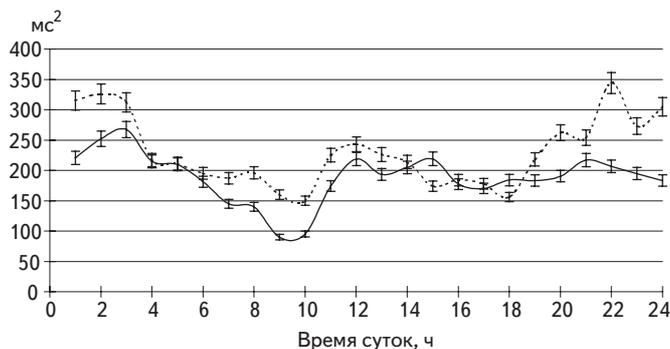


Рис. 1. Суточная динамика парасимпатического тонуса (HF, мс<sup>2</sup>) у здоровых (сплошная линия) и больных ХОБ людей (пунктирная линия) пожилого возраста.

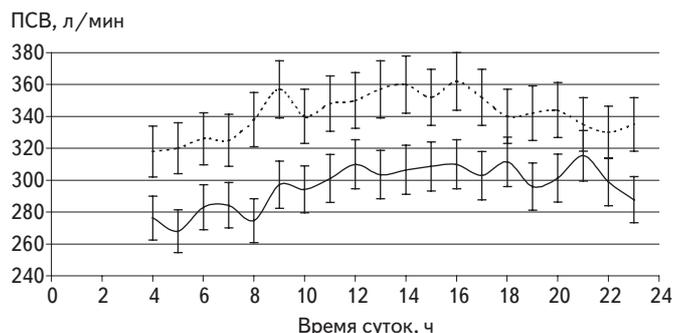


Рис. 2. Суточная динамика ПСВ у больных ХОБ пожилого возраста до лечения (сплошная линия), и в случае комбинированной хронотерапии (пунктирная линия).

Таблица

Показатели волновой структуры ритма сердца по данным суточного мониторинга RR-интервалов

Показатели	Здоровые 60–74 лет		Больные ХОБ 60–74 лет	
	день	ночь	день	ночь
VLF, мс <sup>2</sup>	1146±89	1505±124	844 ± 158	1053 ± 144*
LF, мс <sup>2</sup>	454±64	661±73	336 ± 167	395 ± 128*
HF, мс <sup>2</sup>	258±26	344±34	411 ± 145	610 ± 140*
LF/HF	1,85±0,17	1,94±0,14	0,81 ± 0,12*	0,64 ± 0,13*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми людьми

ляется доминирующим. Значительное повышение тонуса вагуса и снижение симпатической активности может приводить к бронхоспазму. Проведенные исследования суточных ритмов вегетативной нервной системы показали, что у больных ХОБ регистрируется достоверное повышение высокочастотных колебаний сердечного ритма (HF) в утреннее, вечернее и ночное время суток, свидетельствующее об усилении парасимпатических влияний (рис. 1). В 56 % случаев у больных ХОБ отмечена достоверная корреляция повышения парасимпатического тонуса с нарушениями бронхиальной проходимости в течение суток. По сравнению со здоровыми пожилыми людьми, у больных ХОБ пожилого возраста достоверно ( $p < 0,01$ ) выше тонус вагуса (HF) в вечернее и ночное время (таблица). Отсюда можно сделать вывод, что суточные колебания бронхиальной проходимости у больных ХОБ пожилого возраста связаны с парасимпатическими влияниями на бронхи.

Полученные данные (таблица) также свидетельствуют, что у больных ХОБ, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, снижена симпатическая активность (уменьшение отношения LF/HF) в дневное время суток. Это может способствовать развитию бронхоспазма, не связанного с усилением парасимпатических влияний на бронхи. Отсюда можно сделать вывод, что суточные колебания бронхиальной проходимости у больных ХОБ пожилого возраста связаны с парасимпатическими и симпатическими влияниями на бронхи.

В дневное время суток у части больных ХОБ отмечались периоды нарушения бронхиальной проходимости, не связанные с повышением парасимпатического тонуса. Часто эти периоды характеризовались снижением симпатической активности. Поэтому для коррекции нарушений бронхиальной проходимости в это время суток нами использовался агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов — сальбутамол сульфат (MDI).

Проведенные исследования показали, что использование индивидуального хронотерапевтического подхода для лечения бронхиальной обструкции ипратропиума бромидом (MDI) (применение препаратов в соответствии с индивидуальным суточным ритмом бронхиальной проходимости и вегетативного тонуса у каждого больного) существенно повышало эффективность ле-

чения (рис. 2). Среднесуточный уровень бронхиальной проходимости увеличился, в среднем по группе обследованных, на 19 %. Ранее нами было показано, что среднесуточный уровень бронхиальной проходимости при хронотерапии ипратропиума бромидом (MDI) увеличился на 15 %, а сальбутамол сульфатом (MDI) — на 11 %. Таким образом, комбинированная хронотерапия оказалась более эффективной.

Исследования также показали, что эффект препаратов зависел от величины бронхиальной проходимости и вегетативного тонуса. Прирост ПСВ под влиянием препарата был тем большим, чем ниже была бронхиальная проходимость в данное время суток.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о повышении эффективности лечения бронхиальной обструкции у больных ХОБ пожилого возраста при использовании индивидуального хронотерапевтического подхода комбинацией препаратов с холинолитическим и адреномиметическим действием.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярева З. Я., Моисеева Н. И., Федосеев Г. Б. Хронобиологический подход в клинике и терапии бронхиальной астмы // Хронобиология и хронопатология. — М., 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. пульмонол. журнал. — 1999. — № 3. — С. 75–77
4. Крофтон Дж., Дуглас А. Заболевания органов дыхания. — М.: 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) // Терапев. архив. — 1996. — № 8. — с. 86–88.
7. Палеев Н. Р. Болезни органов дыхания: Руководство для врачей: В 4 т. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
8. Палеев Н. Р., Царькова Л. Н., Борохов А. И. Хронические неспецифические заболевания легких. — М.: 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. — Л., 1984. — С. 211–227
10. Феценко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень // Укр. пульмон. журн. — 1997. № 1. — с. 5–9.
11. Хронобиология и хрономедицина // Под ред. Ф. И. Комарова. — М.: Медицина, 1989, 400 с.
12. Ciappi G., De Benedetto F., D'Ilario F. et al. Chronobiological aspects of bronchial tone // Chronobiologia. — 1982. — Vol. 9, № 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, № 10. — P. 732–738

14. *Katona P. G., Jih R.* Respiratore 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.

### КОМБИНИРОВАННАЯ ХРОНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

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

#### Резюме

Обследованы больные хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) 60–74 лет (22 человека). 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". Для оценки суточных ритмов вегетативного тонуса исследовалась вариабельность ритма сердца (непрерывная регистрация кардиоинтервалов).

Изучена эффективность терапии бронхиальной обструкции комбинацией препаратов с холинолитическим (ипратропиума бромид) и адrenomиметическим (сальбутамола сульфат) действием при назначении их в периоды снижения бронхиальной проходимости, с учетом вегетативного баланса — комбинированная хроноterapia. Препараты назначались в периоды снижения ПСВ. При этом ипратропиума бромид в случае повышения, а сальбутамола сульфат — снижения парасимпатической активности, индивидуально для каждого больного. Среднесуточная ПСВ при комбинированной хронотерапии увеличивалась на 19 %.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности лечения бронхиальной обструкции комбинацией хо-

линолитика и адrenomиметика при использовании индивидуального хронотерапевтического подхода.

### THE COMBINED CHRONOTHERAPY WITH THE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN THE ELDERLY AGE

*N. D. Chebotarev, A. V. Pisaruk, E. O. Asanov*

#### Summary

We have conducted the investigation of twenty-two patients with chronic obstructive bronchitis (COB) 60–74 years. For the assessment of daily rhythms of bronchial passableness the peak expiratory flow rate (PEFR) with an hour interval has been investigated. The research was conducted from 4 o'clock in the morning till 23 o'clock in the evening, with the help of peakflowmeter of the firm "Boehringer Ingelheim". For the assessment of diurnal rhythms of autonomic tone the heart rate variability (continuous registration of the cardiointervals) has been investigated.

The efficiency of the therapy of bronchial obstruction with the combination of medications with cholinolytic (Ipratropium bromide) and adrenomimetic (Salbutamol sulphate) action has been investigated at their prescription during the periods of decrease of bronchial permeability, with the regard of autonomic balance — the combined chronotherapy. We prescribed the medicines during the periods of decrease of PEFR. Thus the Ipratropium bromide was prescribed at increase, and Salbutamol sulphate was prescribed at decrease of parasympathetic activity, individually for each patient. Daily average of PEFR at the combined chronotherapy increased, by 19 %.

The obtained data testify to the high efficiency of treatment of the bronchial obstruction with the combination of the cholinergic antagonist and the adrenoceptor agonist with the use of individual chronotherapeutical approach.