

С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова, П.А.Зубаирова, Н.А.Карчевская

Сравнение небулизированных бронхолитиков при обострении хронической обструктивной болезни легких

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

S.N.Avdeev, G.E.Baymkanova, P.A.Zubairova, N.A.Karchevskaya

Comparison of nebulised bronchodilators in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The aim of this study was to compare two nebulised combinations (salbutamol / ipratropium bromide (Ipramol, Steri-Neb, Teva) and fenoterol / ipratropium bromide (Berodual, Boehringer Ingelheim)) with nebulised ipratropium bromide (Ipratropium Steri-Neb, Teva) alone in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

This was a prospective randomized controlled single-blind comparative study. The study involved 45 hospitalized patients with acute exacerbation of COPD (mean age, 65 years; mean FEV₁, 1.1 L; mean PaO₂, 55.8 mm Hg; mean PaCO₂, 54.1 mm Hg). The patients were randomized in 3 groups: the 1st group received salbutamol / ipratropium bromide 2.5 / 0.5 mg, the 2nd group was treated with fenoterol / ipratropium bromide 1.0 / 0.5 mg, and the 3rd group received nebulised ipratropium bromide alone 0.5 mg. All study drugs were given 4 to 5 times daily during 7 days.

Demographic and baseline clinical characteristics did not differ between the groups. All the patients completed the study. A significant improvements in SpO₂, breath rate, heart beat rate, blood oxygenation and PaCO₂ were found during treatment period in all the groups. The greatest improvement in dyspnea rating was noted in the 1st group compared to the 2nd group (1.1 ± 0.9 vs 1.7 ± 0.6; *p* = 0.045) and in the 2nd group compared to the 3rd group (1.7 ± 0.6 vs 2.0 ± 0.8; *p* = 0.011). All the groups demonstrated increase in FEV₁ which was the most prominent in 1 h, 1 and 7 days of treatment in groups of salbutamol / ipratropium bromide and fenoterol / ipratropium bromide. FVC was significantly increased to the 7th day of the therapy in the 1st group patients compared to the 2nd and the 3rd groups (3.0 ± 0.6 L vs 2.9 ± 0.6 L; *p* = 0.026, and vs 2.6 ± 0.9 L; *p* = 0.010, respectively). The lowest adverse event rate was reported in the 1st and the 3rd groups compared to the 2nd group.

Therefore, therapy with nebulised combination of salbutamol / ipratropium bromide was as effective as therapy with fenoterol / ipratropium bromide and more effective than therapy with ipratropium bromide alone. All treatment regimens were well tolerated. No serious adverse events and no withdrawals due to adverse events were registered.

Key words: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, nebulised therapy, salbutamol / ipratropium, fenoterol / ipratropium, ipratropium.

Резюме

Целью исследования было сравнение 2 комбинированных препаратов для небулайзерной терапии – новой формы сальбутамола / ипратропиума (Ипрамол Стери-Неб, Teva) и традиционного препарата фенотерола / ипратропиума (Беродуал, Boehringer Ingelheim) и монотерапии ипратропиумом (Ипратропиум Стери-Неб, Teva) – у госпитализированных больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Исследование имело проспективный, сравнительный контролируемый, рандомизированный, слепой характер. В него были включены 45 госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ (средний возраст – 65 лет, средний объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – 1,1 л, среднее парциальное давление кислорода (PaO₂) – 55,8 мм рт. ст., среднее парциальное давление углекислого газа (PaCO₂) – 54,1 мм рт. ст.), которые были рандомизированы на 3 группы: 1-я – терапия сальбутамолом / ипратропиумом 2,5 / 0,5 мг 4–5 раз в сутки; 2-я – терапия фенотеролом / ипратропиумом 1,0 / 0,5 мг 4–5 раз в сутки; 3-я – терапия ипратропиумом 0,5 мг 4–5 раз в сутки. Длительность терапии во всех группах составила 7 дней. По своим демографическим и клиническим параметрам больные 3 групп терапии не различались между собой. Исследование завершили все пациенты в каждой группе. При анализе динамики клинических и функциональных показателей во всех 3 группах было обнаружено значимое улучшение показателей сатурации кислорода, частоты дыхательных движений и сердечных сокращений, оксигенации и PaCO₂ во время терапии. Одышка на 3-й день терапии была меньше в 1-й группе, по сравнению с 2-й группой (1,1 ± 0,9 vs 1,7 ± 0,6 баллов; *p* = 0,045), и во 2-й группе, по сравнению с 3-й группой (1,7 ± 0,6 vs 2,0 ± 0,8 баллов; *p* = 0,011). Во всех группах пациентов отмечена положительная динамика показателя ОФВ₁, однако у больных групп сальбутамола / ипратропиума и фенотерола / ипратропиума через 1 ч, 1-е и 7-е сутки от начала терапии наблюдалось более выраженное повышение ОФВ₁. Значения форсированной жизненной емкости легких достоверно увеличились к 7-му дню терапии у пациентов 1-й группы по сравнению с 2-й и 3-й группами больных (3,0 ± 0,6 л vs 2,9 ± 0,6 л; *p* = 0,026, и 2,6 ± 0,9 л; *p* = 0,010 соответственно). Наименьшее количество побочных реакций отмечалось в 1-й и 3-й группе, по сравнению со 2-й группой.

Таким образом, терапия комбинированным препаратом для небулайзерной терапии – сальбутамолом / ипратропиумом – была сравнима с терапией фенотеролом / ипратропиумом и более эффективна, чем терапия ипратропиумом. Комбинированный препарат сальбутамола / ипратропиума и препарат ипратропиума хорошо переносились больными; развития серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, отмечено не было.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, небулайзерная терапия, сальбутамола / ипратропиум, фенотерола / ипратропиум, ипратропиум.

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является одной из наиболее распространенных причин обращения больных за медицинской помощью [1, 2]. Частое развитие обострений у пациентов с ХОБЛ приводит к длительному

ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена [3], более быстрому прогрессированию заболевания [4], к значимому снижению качества жизни больных [5] и сопряжено с существенными экономическими расходами на ле-

чение [2, 6]. Более того, респираторные инфекции у больных ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [7, 8]. Тяжелое обострение патологии является основной причиной смерти больных ХОБЛ [9, 10].

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает в себя ингаляционные бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), кислород и антибиотики [1]. Немаловажное значение имеет не только класс назначаемых препаратов, но и способ их применения. При терапии тяжелых и пожилых больных более предпочтительно использование ингаляционной техники при помощи небулайзера [11, 12]. Небулайзеры решают проблемы координации вдоха и ингаляции, увеличивают депозицию лекарственного вещества в дыхательных путях, т. е. обеспечивают гарантированное поступление в легкие достаточной дозы препарата [11, 12]. Традиционно больным с обострением ХОБЛ назначают либо β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол), либо антихолинергические препараты (ипратропиум), либо их комбинацию [13, 14]. Считается, что все эти схемы терапии обладают равной клинической эффективностью [1], однако данные выводы основаны на результатах краткосрочных исследований, в которых в основном участвовали больные с легкими и умеренными обострениями ХОБЛ. У пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ комбинированная терапия (сальбутамол / ипратропиум), по сравнению с монотерапией сальбутамолом, приводит к более быстрому улучшению функциональных легочных параметров и уменьшению одышки, а по количеству побочных эффектов не отличается от монотерапии β_2 -агонистами [15].

Не так давно в нашей стране были зарегистрированы новые бронхорасширяющие препараты, предназначенные для небулайзерной терапии: Саламол Стери-Неб (сальбутамол), Ипратропиум Стери-Неб (ипратропиума бромид) и Ипрамол Стери-Неб (сальбутамол / ипратропиума бромид). Как следует из названий, все препараты находятся в Стери-Небах – пластиковых ампулах (небулах), в 1 ампуле содержится 1 доза лекарственного вещества [12].

Целью настоящего исследования явилось сравнение 2 комбинированных препаратов для небулайзерной терапии, новой формы сальбутамола / ипратропиума (Ипрамол Стери-Неб, *Teva*) и традиционного препарата фенотерола / ипратропиума (Беродуал, *Boehringer Ingelheim*), и монотерапии ипратропиумом (Ипратропиум Стери-Неб, *Teva*) у больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар. Изучалось влияние данных препаратов на функциональные легочные показатели, выраженность одышки, газовый состав артериальной крови и развитие побочных эффектов.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 45 больных ХОБЛ (диагноз подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными

методами диагностики [1]). Все пациенты отвечали следующим критериям:

- 1) имели обострение ХОБЛ [16]:
 - усиление одышки;
 - увеличение количества мокроты;
 - увеличение степени "гнойности" мокроты;
- 2) возраст > 40 лет;
- 3) анамнез курения > 10 пачек / лет;
- 4) объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) < 50 % и отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 70 %.

Из исследования исключались: пациенты с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита; принимавшие системные ГКС (сГКС) как минимум за 1 мес. до настоящей госпитализации; больные пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбозом легочной артерии; пациенты, неспособные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД); больные, нуждавшиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с рН < 7,25).

Исследование носило проспективный, сравнительный контролируемый, рандомизированный, слепой характер. Время рандомизации – первые 24 ч от момента госпитализации в стационар. Все больные были случайным методом разделены на 3 группы:

- 1) терапия сальбутамолом / ипратропиумом (Ипрамол Стери-Неб, *Teva*) в дозе 2,5 / 0,5 мг 4–5 раз в сутки;
- 2) терапия фенотеролом / ипратропиумом (Беродуал, *Boehringer Ingelheim*) – 1,0 / 0,5 мг 4–5 раз в сутки;
- 3) терапия ипратропиумом (Ипратропиум Стери-Неб, *Teva*) – 0,5 мг 4–5 раз в сутки.

Длительность терапии во всех группах составила 7 дней.

Ингаляции препаратов проводили при помощи небулайзера *Pari LC Plus (Pari GmbH, Германия)* до полного осушения камеры небулайзера (*dry chamber*). Кроме изучаемых препаратов все больные также получали сГКС, антибиотики, кислород и неинвазивную вентиляцию легких (при необходимости) [1].

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой "поток–объем" на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen (Erich Jaeger, Германия)*. При анализе спирографии использовались следующие показатели: ФЖЕЛ, ОФВ₁ и емкость вдоха (Е_{вд.}). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля [17].

Газовый анализ артериальной крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе *ABL-500 (Radiometer Copenhagen, Дания)*. Забор крови для анализа осуществляли путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Определение уровня электролитов артериальной крови выполняли посредством автоматического анализатора *ABL-600 (Radiometer, Дания)*.

Клиническое исследование включало в себя оценку диспноэ по шкале Борга [18], частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программного пакета *Statistica*. Все численные данные представлены как *mean ± SD*. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи U-критерия Манна–Уитни, качественные различия между группами (побочные эффекты) вычисляли при помощи точного теста Фишера. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 45 пациентов, госпитализированных в стационар с обострением ХОБЛ. Все больные удовлетворяли критериям включения и исключения. По демографическим и клиническим параметрам пациенты 3 групп терапии не различались между собой (табл. 1). Исследование завершили все пациенты в каждой группе. Все больные были актуальными курильщиками (средний стаж курения – около 35 пачек / лет), с частыми обострениями ХОБЛ (около 3–4 обострений в год). Длительность заболевания в 1-й группе составила $6,5 \pm 2,8$ года, во 2-й – $7,2 \pm 2,5$ года, в 3-й – $6,2 \pm 1,5$ года. По функциональным показателям и параметрам газового состава крови группы пациенты были сопоставимы между собой (табл. 1). Большинство больных ХОБЛ страдали сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др.). Необходимо отметить, что пациенты, включенные в исследование, имели тяжелые обострения ХОБЛ (средний ОФВ₁ – около 1,1 л) и признаки острой дыхательной недо-

статочности (умеренная гипоксемия и гиперкапния).

Динамика изменений частоты дыхательных движений (ЧДД), насыщения крови кислородом (SpO₂, по данным пульсоксиметрии), газов и электролитов артериальной крови на фоне терапии исследуемыми препаратами приведена в табл. 2. Статистически достоверных различий между группами по изменению данных параметров обнаружено не было.

При анализе динамики показателей внутри групп было обнаружено значимое улучшение показателей SpO₂, ЧДД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), оксигенации и PaCO₂ во время терапии у пациентов 1-й группы. Аналогичные результаты наблюдались во 2-й и 3-й группах терапии ингаляционными препаратами (табл. 2).

Достоверные различия между группами выявлены по выраженности одышки (шкала Борга) на 3-й день терапии (рис. 1). Одышка на 3-й день терапии была меньше в 1-й группе, по сравнению со 2-й группой ($1,1 \pm 0,9$ vs $1,7 \pm 0,6$ балла; $p = 0,045$), и во 2-й группе, по сравнению с 3-й ($1,7 \pm 0,6$ vs $2,0 \pm 0,8$ балла; $p = 0,011$).

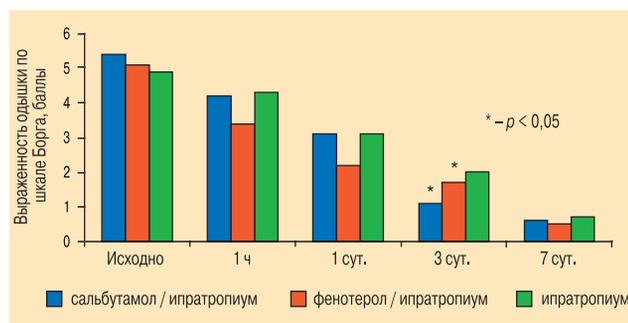


Рис. 1. Изменение одышки по шкале Борга у больных с обострением ХОБЛ при терапии сальбутамолом / ипратропиумом (Ипратролом®), фенотеролом / ипратропиумом (Беродуалом®) и ипратропиумом (Ипратропиумом®)

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов

Параметры	Сальбутамол / ипратропиум (n = 15)	Фенотерол / ипратропиум (n = 15)	Ипратропиум (n = 15)	p
Пол, м / ж	16 / 4	17 / 3	16 / 4	NS
Возраст, лет	$63,8 \pm 6,5$	$64,3 \pm 6,3$	$66,4 \pm 4,0$	NS
ИМТ, кг / м ²	$25,5 \pm 3,7$	$24,5 \pm 3,5$	$25,9 \pm 4,6$	NS
Стаж курения, пачек / лет	$36,4 \pm 10,9$	$33,1 \pm 9,0$	$35,6 \pm 10,7$	NS
ИБС, n (%)	7 (46,7)	8 (53,3)	8 (53,3)	NS
АГ, n (%)	5 (33,3)	4 (26,6)	6 (40,0)	NS
СД, n (%)	2 (13,3)	1 (6,7)	2 (13,3)	NS
ЯБ, n (%)	3 (20,0)	1 (6,7)	2 (13,3)	NS
Длительная кислородотерапия на дому, n (%)	5 (33,3)	4 (26,6)	2 (13,3)	NS
Число обострений / год	$3,9 \pm 1,2$	$3,8 \pm 1,1$	$3,6 \pm 1,3$	NS
ОФВ ₁ , л	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,6$	NS
ФЖЕЛ, л	$2,71 \pm 0,7$	$2,72 \pm 0,61$	$2,71 \pm 1,01$	NS
PaO ₂ , мм рт. ст.	$53,3 \pm 4,8$	$56,4 \pm 10,9$	$57,6 \pm 10,2$	NS
PaCO ₂ , мм рт. ст.	$54,2 \pm 9,9$	$55,9 \pm 7,6$	$52,3 \pm 8,4$	NS

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИК – индекс курения; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ЯБ – язвенная болезнь; PaO₂ – парциальное давление кислорода; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа; NS – статистические различия не обнаружены.

Динамика симптомов у пациентов с обострением ХОБЛ во время терапии

Параметры	Сальбутамол / ипратропиум (n = 15)	Фенотерол / ипратропиум (n = 15)	Ипратропиум (n = 15)	p
ЧДД ₀ , мин ⁻¹	21,4 ± 0,6	22,2 ± 1,0	21,4 ± 1,4	0,068
ЧДД _{ч1} , мин ⁻¹	21,2 ± 1,5	22,1 ± 1,1	20,7 ± 1,7	0,008
ЧДД _{д1} , мин ⁻¹	18,1 ± 1,6	18,4 ± 1,4	17,6 ± 0,7	0,301
ЧДД _{д3} , мин ⁻¹	17,7 ± 1,3	17,9 ± 1,3	17,2 ± 0,9	0,291
ЧДД _{д7} , мин ⁻¹	16,7 ± 1,0	17,2 ± 1,3	16,2 ± 0,4	0,064
SpO _{2_0} , %	87,2 ± 7,2	89,7 ± 3,7	87,2 ± 7,2	0,685
SpO _{2_ч1} , %	90,6 ± 5,9	90,3 ± 5,6	90,9 ± 5,3	0,937
SpO _{2_д1} , %	91,5 ± 4,8	91,4 ± 4,7	92,1 ± 3,7	0,913
SpO _{2_д3} , %	92,9 ± 3,9	92,7 ± 3,8	93,3 ± 3,3	0,913
SpO _{2_д7} , %	95,9 ± 3,9	94,7 ± 3,8	95,5 ± 3,3	0,785
PaO _{2_0} , мм рт. ст.	60,3 ± 9,6	56,4 ± 10,9	57,6 ± 10,2	0,441
PaO _{2_д7} , мм рт. ст.	72,5 ± 9,6	69,8 ± 12,3	72,1 ± 12,7	0,849
PaCO _{2_0} , мм рт. ст.	51,2 ± 9,9	69,8 ± 12,3	49,1 ± 10,9	0,602
PaCO _{2_д7} , мм рт. ст.	44,3 ± 5,4	47,3 ± 4,7	40,5 ± 4,2	0,107
pH ₀	7,39 ± 0,004	7,37 ± 0,04	7,38 ± 0,04	0,667
pH _{д7}	7,41 ± 0,03	7,38 ± 0,03	7,37 ± 0,04	0,047
K ₀ , мэкв / л	4,1 ± 0,5	3,9 ± 0,4	4,1 ± 0,5	0,728
K _{д7} , мэкв / л	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,4	4,0 ± 0,5	0,564
Na ₀ , мэкв / л	139,7 ± 6,3	138,5 ± 3,8	138,7 ± 6,2	0,566
Na _{д7} , мэкв / л	138,9 ± 6,6	138,2 ± 6,4	139,3 ± 6,6	0,809

Примечание: 0 – исходно; Ч1 – через 1 ч; Д1 – через 1 день; Д3 – на 3-й день терапии; Д7 – на 7-й день терапии; К – уровень калия в артериальной крови; Na – уровень натрия в артериальной крови.

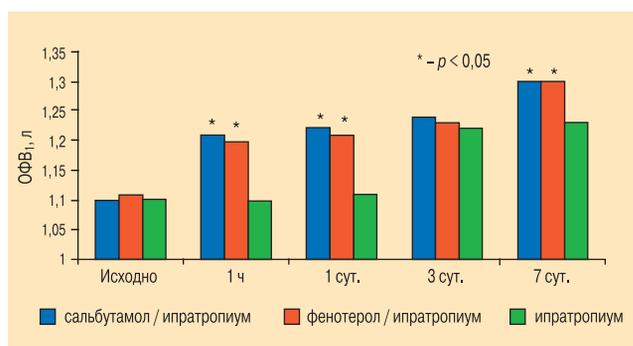


Рис. 2. Изменение ОФВ₁ у больных с обострением ХОБЛ при терапии сальбутамолом / ипратропиумом (Ипрамолом®), фенотеролом / ипратропиумом (Беродуалом®) и ипратропиумом (Ипратропиумом®)

Во всех группах терапии отмечена положительная динамика показателя ОФВ₁, однако у больных групп сальбутамола / ипратропиума и фенотерола / ипратропиума через 1 ч, 1-е и 7-е сутки от начала терапии наблюдалось более выраженное повышение ОФВ₁ (рис. 2). Прирост ФЖЕЛ также был более выражен у пациентов 1-й и 2-й групп терапии, значение ФЖЕЛ достоверно увеличилось к 7-му дню терапии у пациентов 1-й группы, по сравнению с 2-й и 3-й группами больных (3,0 ± 0,6 л vs 2,9 ± 0,6 л; p = 0,026 и 2,6 ± 0,9 л; p = 0,010, соответственно) (рис. 3). Аналогичные результаты получены по показателю емкости вдоха (рис. 4).

В табл. 3 представлены побочные эффекты, зафиксированные у пациентов во время лечения.

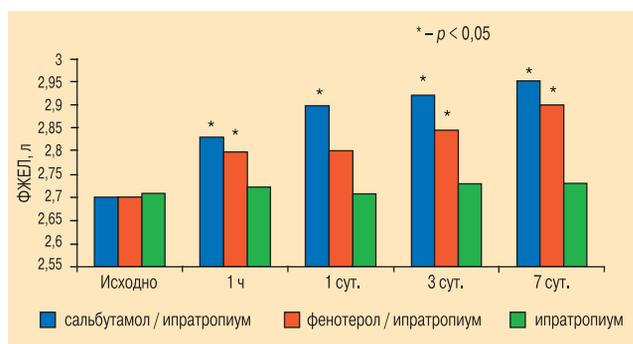


Рис. 3. Изменение ФЖЕЛ у больных с обострением ХОБЛ при терапии сальбутамолом / ипратропиумом (Ипрамолом®), фенотеролом / ипратропиумом (Беродуалом®) и ипратропиумом (Ипратропиумом®)

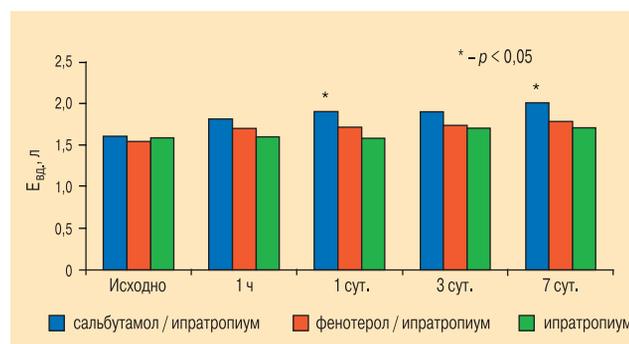


Рис. 4. Изменение E_{вл.} у больных с обострением ХОБЛ при терапии сальбутамолом / ипратропиумом (Ипрамолом®), фенотеролом / ипратропиумом (Беродуалом®) и ипратропиумом (Ипратропиумом®)

Таблица 3
Побочные эффекты у больных ХОБЛ во время ингаляционной терапии

Параметры	Сальбутамол / ипратропиум (n = 15)	Фенотерол / ипратропиум (n = 15)	Ипратропиум (n = 15)
Усиление кашля	1	2	1
Тахикардия	1	2	–
Тремор	2	3	1
Сухость во рту	1	2	2
Головная боль	1	1	1
Всего	6	10	5

В 1-й и 3-й группе отмечалось наименьшее количество побочных реакций, по сравнению с больными 2-й группы (6 и 5 vs 10 соответственно), однако эти различия были статистически недостоверны.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных с тяжелым обострением ХОБЛ и умеренной острой дыхательной недостаточностью (ОДН) все 3 сравниваемых режима небулайзерной терапии – сальбутамолом / ипратропиумом, фенотеролом / ипратропиумом и ипратропиумом – являются эффективными методами терапии, т. к. приводят к уменьшению выраженности одышки, улучшению функциональных легочных показателей и газового состава артериальной крови. Терапия комбинированным препаратом для небулайзерной терапии – сальбутамолом / ипратропиумом – по своей эффективности была сравнима с терапией фенотеролом / ипратропиумом и более эффективна, чем монотерапия ипратропиумом, о чем свидетельствовали более выраженные положительные изменения одышки и показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и E_{вд.} Комбинированный препарат сальбутамол / ипратропиум и препарат ипратропиум хорошо переносились больными ХОБЛ; развитие серьезных побочных реакций, требующих отмены лекарственного средства, отмечено не было.

Проведенное исследование подтверждает мнение экспертов, которые рассматривают комбинированную терапию β₂-агонистами / ипратропиумом как оптимальную стратегию ведения пациентов с обострениями ХОБЛ [19], особенно при лечении тяжелых обострений с развитием ОДН [20]. Преимущество комбинированной терапии при тяжелом обострении ХОБЛ показано в работе *A. Fernandez et al.*: комбинация фенотерола и ипратропиума у пациентов ХОБЛ с ОДН, получающих респираторную поддержку, значительно эффективнее влияла на показатели механики дыхания (уровень давления в дыхательных путях, инспираторное сопротивление), чем монотерапия ипратропиумом ($p < 0,05$) [16]. В другом исследовании проводилось сравнение 2 схем небулайзерной терапии комбинацией сальбутамола / ипратропиума и монотерапии сальбутамолом у 50 больных с тяжелым обострением ХОБЛ (средний ОФВ₁ – 0,72 л,

среднее PaO₂ – 46 мм рт. ст.) [15]. Комбинированная терапия, по сравнению с монотерапией сальбутамолом, привела к более быстрому улучшению E_{вд.} и ФЖЕЛ. Уменьшение одышки также более быстро было достигнуто у больных, принимавших сальбутамол / ипратропиум (через 1 сутки – $p = 0,019$). Потребность в назначении дополнительных ингаляций сальбутамола была выше у больных группы монотерапии ($p < 0,01$). Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах.

Особенностью настоящего исследования является то, что в нем было впервые проведено сравнение 2 комбинированных препаратов для небулайзерной терапии – сальбутамола / ипратропиума и фенотерола / ипратропиума, а в качестве препарата для монотерапии был выбран ипратропиум. Препараты сальбутамол / ипратропиум (Ипрамол Стери-Неб) и ипратропиум (Ипратропиум Стери-Неб) в нашей стране появились совсем недавно, и проведенное исследование подтверждает их высокую эффективность при ингаляционной терапии обострений ХОБЛ. Новые препараты находятся в Стери-Небах – пластиковых ампулах (небулах), в 1 ампуле содержится 1 доза лекарственного вещества. Их использование оказалось очень удобным, т. к. лекарственные препараты в них находятся в виде стерильного изотонического раствора, не содержат консервантов и полностью готовы к использованию [12].

Несмотря на то, что результаты терапии ипратропиумом, по сравнению с комбинированными препаратами, кажутся менее выраженными, необходимо отметить, что препарат ипратропиум является высокоэффективным средством в терапии ХОБЛ и имеет неплохие перспективы использования даже в виде монотерапии у тех пациентов, у которых применение β₂-агонистов может быть нежелательно из-за потенциального риска развития побочных эффектов, например при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях [22, 23]. Также нужно подчеркнуть, что повышенный риск развития побочных эффектов при использовании комбинации β₂-агонист / ипратропиум, по сравнению с монотерапией β₂-агонистом или ипратропиумом, не был установлен ни в одном из известных рандомизированных контролируемых исследований [15], включая и настоящую работу.

Заключение

1. Все 3 изученных режима небулайзерной терапии – сальбутамолом / ипратропиумом, фенотеролом / ипратропиумом и ипратропиумом – являются эффективными методами лечения больных с обострением ХОБЛ, госпитализированных в стационар, т. к. приводят к уменьшению выраженности одышки, улучшению функциональных легочных показателей и газового состава артериальной крови.
2. Терапия комбинированным препаратом для небулайзерной терапии – сальбутамолом / ипратропиумом – была сравнима с терапией фенотеролом / ипратропиумом и более эффективна, чем

СТЕРИ-НЕБЫ от Тева

Небулайзерная терапия с отличием

Линейка высококачественных препаратов
для небулайзерной терапии

Открывается простым поворотом
головки небулы

Оптимальный состав

Без консервантов

Каждая доза в отдельной небуле



За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049 Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

*Мы делаем здоровье
доступным во всём мире*

TEVA

терапия ипратропиумом, о чем свидетельствовали более выраженные положительные изменения одышки и показателей $E_{\text{вд}}$, ОФВ₁ и ФЖЕЛ.

3. Комбинированный препарат салбутамол / ипратропиум и препарат ипратропиум хорошо переносятся больными, развитие серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, не регистрировалось.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org
2. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5: 343–349.
3. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61: 354–361.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
5. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
6. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
7. Celli B.R., Barnes P.J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
8. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2611–2618.
9. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J.A.M.A.* 1995; 274: 1852–1857.
10. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
11. Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 420–428.
12. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
13. Spencer S., Jones P.W., GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58: 589–593.
14. Gross N.J., Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease, comparison with a beta-adrenergic agent. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1091–1094.
15. Karpel J.P. The use of anticholinergic drugs in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gross N.J., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease*. London: Franklin Scientific Publications; 1993. 145–154.
16. Fernandez A., Muñoz J., Calle B. et al. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Int. Care Med.* 1994; 20: 199–202.
17. O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G. et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 2: 1418–1420.
18. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 228–242.
19. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З. и др. Эффективность комбинированной терапии ингаляционными β_2 -агонистами и антихолинергическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2007; 3: 56–65.
20. Bach P.B., Brown C., Gelfand S.E., McCrory D.C. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 600–620.
21. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких. *Consilium Medicum* 2011; 13 (3): 36–43.
22. Willaert W., Daenen M., Bornans P. et al. What is the optimal treatment strategy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 928–935.
23. Guerin C., Chevre A., Dessirier P. et al. Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1036–1042.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru
 Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-74-15; e-mail: gulsara.bai@mail.ru
 Зубаирова Пазилат Алиевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-74-15; e-mail: zubairova@mail.ru
 Карчевская Наталья Анатольевна – научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-74-15; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Поступила 02.03.12
 © Коллектив авторов, 2012
 УДК 616.24-036.12-085.234