

Эффективность терапии препаратами ипратропия при обострении хронической обструктивной болезни легких у больных, регулярно принимающих тиотропий

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdееv, G.S.Nuralieva, A.G.Chuchalin

Efficacy and safety of short-acting anticholinergics in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving maintenance therapy with tiotropium

Summary

The aim of the study was to assess efficacy and safety of ipratropium and ipratropium/fenoterol in patients with acute exacerbation of COPD receiving maintenance therapy with tiotropium. Design: prospective, randomized, controlled cross-over study. Patients and methods. Thirty six patients with COPD exacerbation (mean age 66 yrs; mean FEV₁ 26 %) were included in the study. Patients were randomized to receive either ipratropium or ipratropium/fenoterol on two different test days. The study consisted of two different protocols. In the 1st protocol, the patients received either nebulized solution of ipratropium 500 µg or ipratropium/fenoterol 500/1000 µg. In the 2nd protocol, patients received either ipratropium 80 µg via metered dose inhaler (MDI) and spacer or ipratropium/fenoterol 80/200 µg. Spirometry, clinical and hemodynamic measurements were performed immediately before and at 1 and 4 hours after inhalation of ipratropium or ipratropium/fenoterol. Nebulized therapy with ipratropium or ipratropium/fenoterol resulted in statistically and clinically significant improvement in FEV₁, FVC and IC at 1 and 4 hours after inhalation ($p < 0.01$). In terms of the bronchodilator effect, add-on therapy with ipratropium/fenoterol was nonsignificantly superior to add-on ipratropium. There were no serious adverse events after inhaled therapy including hemodynamic parameters (BP, ECG, QTc). Only ipratropium/fenoterol resulted in increase of heart rate, approximately by 3.8 beats per minute (bpm) at 1 hour after inhalation ($p < 0.001$). Inhaled therapy with ipratropium or ipratropium/fenoterol via MDI and spacer led to similar results as nebulized therapy. Heart rate was increased at 1 hour after inhalation of ipratropium/fenoterol via MDI and spacer by 3.7 bpm ($p < 0.001$). In patients with acute exacerbation of COPD receiving maintenance therapy with tiotropium, the addition of ipratropium or ipratropium / fenoterol provides significant bronchodilator effect without any serious adverse events.

Резюме

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности ипратропия и ипратропия / фенотерола у больных с обострением ХОБЛ, принимавших до обострения тиотропий. Исследование носило проспективный, сравнительный рандомизированный, контролируемый перекрестный характер. В нем участвовали 36 больных с обострением ХОБЛ (средний возраст – 66 лет; средний объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – 26 %). Исследование проводилось на протяжении 2 последовательных дней: в 1-й день изучался эффект одного из 2 препаратов – ипратропия или ипратропия / фенотерола (выбор препарата определялся случайным методом – рандомизация), во 2-й день происходил "перекрест" терапии – больные принимали другой препарат. Исследование включало 2 протокола. По 1-му протоколу больные получали ингаляцию ипратропия 500 мкг или ипратропия / фенотерола 500 / 1 000 мкг при помощи небулайзера. По 2-му протоколу пациенты получали ингаляцию ипратропия 80 мкг или ипратропия / фенотерола 80 / 200 мкг при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и спейсера. Клинические показатели, параметры функции внешнего дыхания и гемодинамики оценивались до и через 1 и 4 ч от начала терапии. Небулайзерная терапия препаратами ипратропия и ипратропия / фенотерола приводила к клинически значимому приросту показателей ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и емкости вдоха через 1 и 4 ч после ингаляции ($p < 0,01$). Эффективность ипратропия / фенотерола была несколько выше по сравнению с монотерапией ипратропием. На фоне ингаляционной терапии не было отмечено серьезных побочных эффектов, в том числе и со стороны параметров гемодинамики (показатели артериального давления, ЭКГ и QTc); только после ингаляции ипратропия / фенотерола отмечено повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 3,8 мин⁻¹ ($p < 0,001$). Ингаляционная терапия ипратропием и ипратропием / фенотеролом, назначаемая при помощи ДАИ и спейсера, приводила примерно к тем же результатам, что и терапия данными препаратами при помощи небулайзера. После приема ипратропия / фенотерола в этом случае отмечено повышение ЧСС на 3,7 мин⁻¹ ($p < 0,001$). У больных с обострением ХОБЛ, принимающих тиотропий, назначение ипратропия и ипратропия / фенотерола приводит к достоверному бронхорасширяющему эффекту, не вызывая при этом развития дополнительных побочных эффектов.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболе-

вания [2]. Обострение ХОБЛ является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью [3]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию заболевания [4], к значимому снижению качеству жизни больных [5] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [3, 6]. Более того, тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [7, 8].

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает антибиотики, бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды и кислород [1]. Назначение ингаляционных бронходилататоров – антихолинэргических препаратов (АХП) либо β_2 -агонистов – является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ [9–11]. Однако при назначении новых препаратов больному в период развития обострения предшествующая терапия нередко не принимается во внимание. Между тем их эффективность может зависеть от ведения пациента в стабильный период. Так, например, в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у больных с обструктивными заболеваниями легких, регулярно принимающих длительно действующие β_2 -агонисты (сальметерол или формотерол), эффективность коротко действующих β_2 -агонистов может уменьшаться: описано снижение выраженности бронхорасширяющей активности сальбутамола и замедление наступления его эффекта [12, 13].

Практически нет данных о возможности использования коротко действующих АХП (ипратропий) у больных ХОБЛ, регулярно принимающих длительно действующие АХП (тиотропий). Между тем эти данные представляют значительный интерес в клинической практике, когда встает вопрос о выборе терапии при обострении ХОБЛ. Во-первых, все больше и больше больных в качестве регулярной поддерживающей терапии используют тиотропий [14], во-вторых, ипратропий или комбинация ипратропия и коротко действующих β_2 -агонистов относятся к терапии 1-й линии при обострении ХОБЛ [9–11]. Можно ли применять препараты ипратропия у тех больных ХОБЛ, которые до обострения принимали тиотропий? Нужно ли отменять тиотропий в период обострения ХОБЛ? Не ведет ли совместный прием препаратов ипратропия и тиотропия к развитию дополнительных побочных эффектов?

Чтобы ответить на эти вопросы, мы провели исследование, задачей которого явилось изучение эффективности и безопасности препаратов ипратропия бромидом (Атровента) и ипратропия бромидом / фенотерола (Беродуала, *Boehringer Ingelheim*, Германия) у больных с обострением ХОБЛ, принимавших до обострения препарат тиотропий (Спирива, *Boehringer Ingelheim*, Германия).

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные с обострением ХОБЛ, которые отвечали следующим критериям:

- установленный диагноз ХОБЛ, подтвержденный данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [1];
- госпитализация в стационар по поводу обострения ХОБЛ [2, 15];
- возраст > 40 лет;
- стаж курения > 10 пачек / лет;
- $ОФВ_1 < 60\%_{\text{долж.}}$ и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70\%$;

- прием тиотропия бромидом до госпитализации в течение ≥ 1 месяца.

Из исследования были исключены:

- больные с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита;
- больные с пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- больные, нуждавшиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с $pH < 7,2$);
- больные, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Дизайн исследования

Исследование было проспективным, сравнительным рандомизированным, контролируемым перекрестным и включало в себя 2 протокола. Формально каждый протокол представлял собой независимое исследование, единственным различием между ними являлось использование различных видов ингаляционной техники: по 1-му протоколу препараты ипратропия назначали при помощи небулайзера, по 2-му – при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и спейсера.

Больные начинали участвовать в исследовании не ранее чем через 24 ч с момента поступления в стационар. Все пациенты во время обострения ХОБЛ продолжали прием тиотропия бромидом в ранние утренние часы. Ингаляция изучаемых препаратов проводилась через 90–120 мин после ингаляции тиотропия. Исследование проводилось на протяжении 2 последовательных дней: в 1-й день изучался эффект одного из двух препаратов – ипратропия или ипратропия / фенотерола (выбор определялся случайным методом – посредством непрозрачных запечатанных конвертов), во 2-й день осуществлялся "перекрест" терапии – больные принимали другой препарат.

В 1-м протоколе исследования больные получали ингаляцию ипратропия бромидом в дозе 500 мкг (2 мл) или ипратропия бромидом / фенотеролом в дозе 500 / 1 000 мкг (2 мл) при помощи небулайзера *Pari LC Plus* (*Pari GmbH*, Германия) и компрессора *Pari Boy N* (*Pari GmbH*, Германия). Во 2-м протоколе исследования больные получали ингаляцию ипратропия бромидом в дозе 80 мкг (4 вдоха) или ипратропия бромидом / фенотеролом в дозе 80 / 200 мкг (4 вдоха) при помощи ДАИ и спейсера *Aeroscopic* (*Boehringer Ingelheim*, Германия).

До начала исследования все больные были тщательно проинструктированы о правильной технике ингаляций при помощи небулайзера и при помощи комбинации ДАИ и спейсера. Терапия β_2 -агонистами, короткодействующими АХП и теофиллинами

прекращалась за 8 ч до начала исследования. Клинические показатели, параметры ФВД и гемодинамики оценивались до и через 1 и 4 ч от начала терапии.

Измерения

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой "поток—объем" на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen* (*Erich Jaeger*, Германия). При анализе спирометрии используются следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и емкость выдоха (Е_{вд}). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [16]. Насыщение крови кислородом (SpO₂) оценивалось при помощи пульсоксиметра *Avant 9700* (*Nonin*, США).

Субъективный уровень диспноэ оценивался пациентом самостоятельно по интегральной шкале Борга [17]. Данная шкала включает в себя словесные описания ощущений одышки, которые расположены на неравных расстояниях друг от друга и соответствуют определенному числу баллов.

Клиническое исследование включало оценку диспноэ, частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД).

ЭКГ проводилась на электрокардиографе *Cardiovit AT-1 M* (*Schiller AG*, Швейцария) до и через 4 ч от начала терапии, среди прочих показателей оценивался скорректированный интервал QTc [18].

Статистический анализ

Все численные данные представлены как *mean ± SD*. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определялись при помощи парного t-критерия *Student* или критерия *Wilcoxon*. Различия считались статистически достоверными при *p < 0,05*. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows 6.0*, *StatSoft, Inc*.

Результаты

Характеристика больных

В исследовании приняли участие 36 больных со среднетяжелым и тяжелым обострением ХОБЛ, отвечавшие всем критериям включения и исключения, из них 18 пациентов вошли в протокол ингаляционной терапии при помощи небулайзера и 18 пациентов — в протокол ингаляционной терапии при помощи ДАИ и спейсера. Исходные демографические, клинические и функциональные показатели больных представлены в табл. 1. В основном, участниками исследования были мужчины пожилого возраста (средний возраст — ~ 66 лет) с длительным стажем курения (в среднем 43 пачки / лет). На момент включения в исследование у пациентов отмечались выраженная бронхиальная обструкция (средний ОФВ₁ — ~ 26 %) и умеренная гипоксемия (средняя SpO₂ — ~ 93 %). Все больные, согласно требованиям прото-

Таблица 1
Исходные демографические и функциональные параметры больных ХОБЛ

Показатели	Небулайзерная терапия	Терапия посредством ДАИ-спейсера
Число больных	18	18
Пол, муж. / жен.	17 / 1	16 / 2
Возраст, лет	66,6 ± 6,5	64,9 ± 7,2
ИМТ, кг / м ²	24,8 ± 3,9	25,4 ± 6,4
Длительность заболевания, лет	17,7 ± 6,0	18,0 ± 5,6
Стаж курения, пачек / лет	45,5 ± 5,5	40,3 ± 8,1
ОФВ ₁ , %долж.	27,6 ± 7,2	25,8 ± 7,9
ФЖЕЛ, %долж.	42,2 ± 11,8	40,9 ± 11,2
Е _{вд} , %долж.	40,2 ± 9,4	40,0 ± 10,3
SpO ₂ , %	93,2 ± 3,2	93,1 ± 2,8

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

кола, в стабильный период принимали тиотропий (в среднем на протяжении 6,9 ± 6 месяцев).

Эффекты терапии препаратами ипратропия, принимаемыми при помощи небулайзера

Дополнительная ингаляция ипратропия бромидом или ипратропия бромидом / фенотеролом больным с обострением ХОБЛ, принимавшим тиотропий, приводила к достоверному и клинически значимому приросту ОФВ₁ и ФЖЕЛ через 1 и 4 ч после ингаляции (табл. 2). Через 1 ч после ингаляции ипратропия наблюдался прирост Е_{вд} в среднем на 0,35 л, через 4 ч — на 0,34 л (*p < 0,001*); после ингаляции ипратропия бромидом / фенотеролом — на 0,43 л и 0,45 л соответственно (*p < 0,001*) (рис. 1). Можно отметить несколько большую эффективность комбинации препаратов по сравнению с ипратропием, хотя достоверные различия между группами больных ни по одному из параметров выявлены не были (табл. 2, рис. 1).

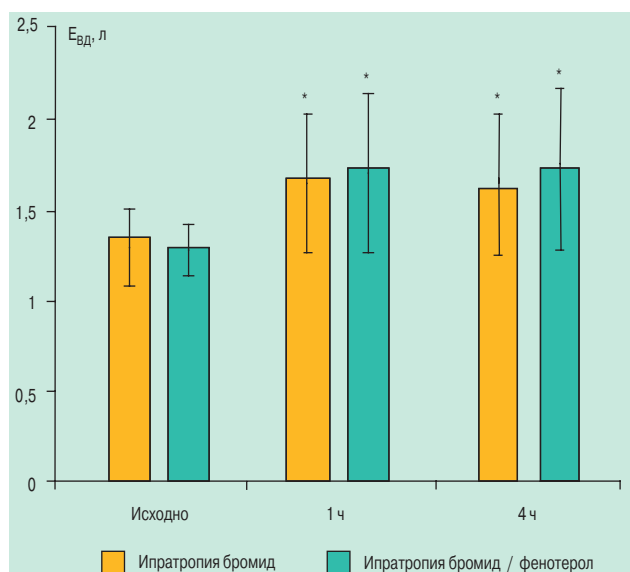


Рис. 1. Изменение Е_{вд} у больных ХОБЛ во время терапии ипратропия бромидом и ипратропия бромидом / фенотеролом (ингаляции препаратов при помощи небулайзера)

Примечание: * *p < 0,001*.

Таблица 2
Изменение функциональных легочных и гемодинамических параметров у больных ХОБЛ во время терапии ипратропия бромидом и ипратропия бромидом / фенотеролом (ингаляционная терапия при помощи небулайзера)

Параметры	Ипратропия бромид			Ипратропия бромид / фенотерол		
	исходно	через 1 ч	через 4 ч	исходно	через 1 ч	через 4 ч
ОФВ ₁ , л	0,79 ± 0,19	1,04 ± 0,25*	1,02 ± 0,31*	0,81 ± 0,18	1,09 ± 0,26*	1,08 ± 0,29*
ФЖЕЛ, л	1,60 ± 0,38	2,01 ± 0,49**	2,00 ± 0,55**	1,62 ± 0,43	2,07 ± 0,47**	2,14 ± 0,62*
SpO ₂ , %	93,4 ± 3,4	94,3 ± 3,0*	94,3 ± 3,2*	93,2 ± 3,2	94,6 ± 2,6*	94,3 ± 2,7*
Одышка (Борг), баллы	3,7 ± 0,7	2,9 ± 0,9*	2,9 ± 0,8*	3,9 ± 0,8	3,0 ± 0,8*	2,7 ± 0,7*
ЧДД, мин ⁻¹	21,2 ± 2,2	19,6 ± 1,5*	19,8 ± 1,6*	21,3 ± 1,8	19,4 ± 1,0*	19,3 ± 0,9*
ЧСС, мин ⁻¹	85,5 ± 8,1	84,2 ± 9,9	85,1 ± 10,2	80,3 ± 7,5	84,1 ± 8,2*	82,0 ± 7,6***
АД _{сист.} , мм рт. ст.	125,0 ± 11,2	126,1 ± 10,5	124,2 ± 9,7	126,3 ± 8,3	128,4 ± 8,9	128,1 ± 8,4
АД _{диаст.} , мм рт. ст.	75,3 ± 6,8	74,8 ± 7,0	74,5 ± 7,3	77,11 ± 5,7	77,0 ± 5,3	77,7 ± 5,4
QTc, сек	0,35 ± 0,02	–	0,35 ± 0,02	0,35 ± 0,02	–	0,36 ± 0,03

Примечание: АД_{сист.} – систолическое артериальное давление, АД_{диаст.} – диастолическое артериальное давление. * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

И ипратропия бромид, и ипратропия бромид / фенотерол приводили к заметному уменьшению одышки у пациентов ХОБЛ ($p < 0,001$). Небольшую, но статистически достоверную положительную динамику после ингаляции препаратов претерпели показатели SpO₂ и ЧДД, достоверные различия между препаратами по влиянию на данные параметры также не отмечены.

На фоне ингаляционной терапии не были зарегистрированы никакие заметные изменения со стороны параметров гемодинамики – АД, ЭКГ и QTc (табл. 2). Что касается ЧСС, то после ингаляции ипратропия бромида данный показатель практически не изменился, а после ингаляции ипратропия бромида / фенотерола отмечено статистически достоверное, хотя и не значимое клинически учащение ЧСС, в среднем, на 3,8 мин⁻¹ через 1 ч после ингаляции ($p < 0,001$), как показано в табл. 2. Ингаляционная терапия хорошо переносилась пациентами, серьезные побочные реакции отсутствовали. Наиболее частыми побочными эффектами были: сухость во рту (2 больных после ингаляции ипратропия бромида и 1 больной после ингаляции ипратропия бромида / фенотерола), тремор (2 больных после ингаляции ипратропия бромида / фенотерола), головная боль (1 больной после ингаляции ипратропия бромида / фенотерола).

Эффекты терапии препаратами ипратропия, принимаемыми при помощи ДАИ и спейсера

Ингаляционная терапия ипратропием и ипратропием / фенотеролом, назначаемая при помощи ДАИ и спейсера, у больных с обострением ХОБЛ приводила примерно к тем же результатам, что и терапия данными препаратами при помощи небулайзера.

Назначение дополнительных ингаляций обоих препаратов больным ХОБЛ сопровождалось статистически достоверным приростом показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ (табл. 3). Динамика изменений показателя E_{вд} представлена на рис. 2. После ингаляции ипратропия бромида E_{вд} через 1 ч выросла на 0,28 л, через 4 ч – на 0,29 л ($p < 0,001$), после ингаляции ипратропия бромида / фенотерола – на 0,37 л и 0,39 л соответственно ($p < 0,001$). Эффективность ипратропия / фенотерола была несколько выше по сравнению с монотерапией ипратропием, но достоверные различия между ними отмечены не были (табл. 3, рис. 2). После ингаляции ипратропия бромида и ипратропия бромида / фенотерола наблюдались статистически достоверные положительные изменения показателей SpO₂, ЧДД и одышки по шкале Борга ($p < 0,001$), которые отражены в табл. 3.

Таблица 3
Изменение функциональных легочных и гемодинамических параметров у больных ХОБЛ во время терапии ипратропия бромидом и ипратропия бромидом / фенотеролом (ингаляционная терапия при помощи ДАИ-спейсера)

Параметры	Ипратропия бромид			Ипратропия бромид / фенотерол		
	исходно	через 1 ч	через 4 ч	исходно	через 1 ч	через 4 ч
ОФВ ₁ , л	0,82 ± 0,27	0,96 ± 0,28**	0,96 ± 0,23*	0,78 ± 0,23	0,98 ± 0,27*	1,01 ± 0,26*
ФЖЕЛ, л	1,62 ± 0,42	1,92 ± 0,44**	1,91 ± 0,51**	1,57 ± 0,38	1,96 ± 0,47*	1,96 ± 0,55**
SpO ₂ , %	93,4 ± 2,6	94,8 ± 2,5*	94,7 ± 2,1*	93,1 ± 2,8	94,4 ± 2,5*	94,1 ± 2,5*
Одышка (Борг), баллы	3,5 ± 0,6	2,8 ± 1,1*	2,8 ± 1,0*	3,9 ± 0,8	2,8 ± 1,0*	2,7 ± 0,7*
ЧДД, мин ⁻¹	21,2 ± 1,6	19,8 ± 1,5*	19,6 ± 1,7*	21,0 ± 1,8	19,4 ± 1,3*	19,4 ± 1,0*
ЧСС, мин ⁻¹	82,4 ± 7,4	80,0 ± 6,6	81,1 ± 7,0	81,3 ± 7,9	85,0 ± 8,2*	83,5 ± 7,6**
АД _{сист.} , мм рт. ст.	124,0 ± 9,8	120,7 ± 7,8	122,2 ± 8,1	127,5 ± 8,9	129,4 ± 10,2	129,0 ± 8,7
АД _{диаст.} , мм рт. ст.	78,1 ± 6,8	77,6 ± 7,3	76,8 ± 7,5	77,0 ± 5,9	78,3 ± 6,8	78,2 ± 4,0
QTc, сек	0,36 ± 0,03	–	0,36 ± 0,02	0,35 ± 0,02	–	0,36 ± 0,02

Примечание: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$.

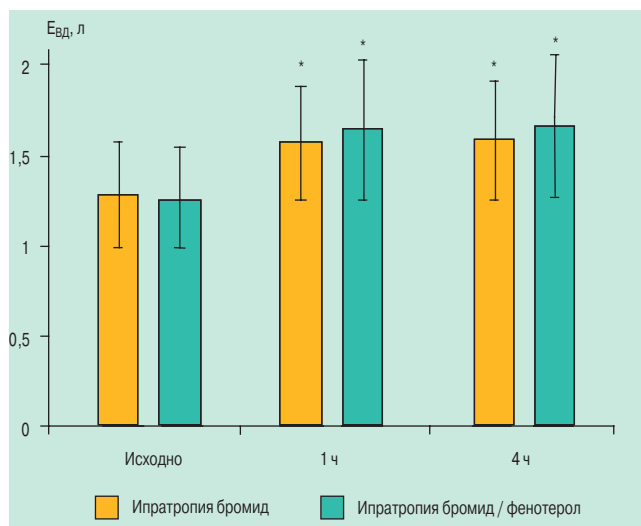


Рис. 2. Изменение показателя емкости вдоха у больных ХОБЛ во время терапии ипратропия бромидом и ипратропия бромидом / фенотеролом (ингаляции препаратов при помощи ДАИ и спейсера)
Примечание: * $p < 0,001$.

Изменения АД, ЭКГ и QTc выявлены не были (табл. 3). После ингаляции ипратропия бромидом / фенотерола отмечено небольшое, но статистически достоверное повышение ЧСС в среднем на $3,7 \text{ мин}^{-1}$ через 1 ч после ингаляции ($p < 0,001$), как показано в табл. 3. Серьезные неблагоприятные эффекты после ингаляции отсутствовали, были зафиксированы следующие реакции: сухость во рту (1 больной после ингаляции ипратропия бромидом и 1 больной после ингаляции ипратропия бромидом / фенотерола), тремор (2 больных после ингаляции ипратропия бромидом / фенотерола), неприятный привкус во рту (2 больных после ингаляции ипратропия бромидом).

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что терапия препаратами ипратропия и ипратропия / фенотерола больных с обострением ХОБЛ, принимающих тиотропий, приводит к клинически значимому приросту показателей ФВД и при этом не сопровождается развитием серьезных побочных эффектов.

Согласно инструкции к препарату тиотропия, он "не предназначен для купирования острых приступов бронхоспазма". Это связано, в первую очередь, с относительно медленным наступлением эффекта тиотропия. Тем не менее назначение тиотропия возможно и при обострении ХОБЛ, что было недавно продемонстрировано в исследовании *F.Di Marco et al.* [19]. В данном рандомизированном двойном слепом, контролируемом перекрестном исследовании больным с обострением ХОБЛ назначали либо тиотропий 18 мкг 1 раз в сутки, либо формотерол 12 мкг дважды в сутки, либо их комбинацию. В исследовании участвовал 21 больной с обострением ХОБЛ (средний возраст — 72 ± 8 лет, средний ОФВ₁ — 38 ± 14 %_{долж.}). Несмотря на то, что по скорости действия тиотропий уступал формотеролу, по силе эффекта

эти препараты были сравнимы между собой: отмечен достоверный и значимый прирост показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и Евд. Как и ожидалось, максимальный эффект терапии был зарегистрирован при использовании комбинации тиотропия и формотерола.

Таким образом, несмотря на то, что тиотропий не относится к препаратам 1-й линии при обострении ХОБЛ, его использование возможно и в данной ситуации, т. е. в период терапии обострения его отмена не обязательна.

Также в инструкции к препарату тиотропия указано, что его одновременное применение с другими АХП не рекомендуется. Тем не менее, как мы подчеркивали, на самом деле это возможно, например при развитии обострения ХОБЛ. Сегодня известны лишь 2 исследования, в которых изучалась возможность сочетания короткодействующих и длительнодействующих АХП.

В исследовании *M.Koenen-Bergmann et al.* была смоделирована ситуация, когда одновременно использовались препараты ипратропия и тиотропия. Целью исследования была оценка эффектов дополнительной ингаляции ипратропия на секрецию слюны, легочные функциональные показатели и ЧСС у здоровых добровольцев, получавших тиотропий [20]. В нем участвовали 35 добровольцев (возраст — 40–65 лет, ОФВ₁ — 114 %_{долж.}), получавших тиотропий в дозе 18 мкг в сутки на протяжении 3 недель. На фоне терапии тиотропием однократно проводили ингаляцию ипратропием в дозе 500 мкг через небулайзер или плацебо в один и тот же день по перекрестному протоколу. Терапия ипратропием приводила к небольшому статистически недостоверному улучшению показателей ФВД, однако не было отмечено какое-либо влияние препарата на ЧСС, АД и ЭКГ. У 16 % добровольцев после приема ипратропия снизилась секреция слюны на ≥ 30 %, что было расценено как клинически незначимое изменение. Таким образом, данное исследование показало, что однократная высокая доза ипратропия у лиц, получающих поддерживающую терапию тиотропием, не сопровождается развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых и других реакций.

В недавно опубликованном исследовании *H.Kerstjens et al.* изучали эффективность дополнительных ингаляций при помощи ДАИ ипратропия (40 мкг) и фенотерола (200 мкг) у больных ХОБЛ, находящихся на поддерживающей терапии тиотропием [21]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании приняли участие 60 больных ХОБЛ (средний возраст — 63 года, средний ОФВ₁ — 40 ± 12 %_{долж.}). Оба короткодействующих препарата приводили к достоверному и клинически значимому бронхорасширяющему эффекту: максимальный прирост показателей ОФВ₁ после ингаляций ипратропия и фенотерола составил $0,23 \pm 0,01$ л ($p < 0,01$) и $0,31 \pm 0,01$ л ($p < 0,001$) соответственно (данные представлены как $mean \pm SE$), прирост показателей ФЖЕЛ — $0,37 \pm 0,02$ и $0,62 \pm 0,02$ л ($p < 0,01$) соответственно. Изменения со стороны ЧСС, АД и ЭКГ после добавления



Беродуал® Н

оптимальный бронхолитик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Потенцированный эффект, превосходящий по силе и продолжительности действия монокомпонентные препараты

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

Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующие вещества: ипратропия бромид 21 мкг и фенотерола 50 мкг.

**Включен
в федеральный
перечень ДЛО**



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 7801, факс: +7 495 411 7802
info@mos.boehringer-ingenheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

дополнительных короткодействующих бронходилататоров отсутствовали. Таким образом, данное исследование показало, что на фоне поддерживающей терапии тиотропием короткодействующие АХП и β_2 -агонист обладают дополнительным бронхорасширяющим действием и не приводят к развитию значимых побочных эффектов.

В отличие от описанных выше исследований, где была "смоделирована" ситуация, когда больным ХОБЛ на фоне приема тиотропия назначали дополнительные ингаляции препаратов ипратропия, в нашей работе данное сочетание двух АХП мы назначали больным ХОБЛ в реальной клинической ситуации — при развитии обострения заболевания. Результаты нашего исследования также свидетельствуют в пользу того, что даже на фоне приема тиотропия назначение больным ХОБЛ ипратропия приводит к дополнительному бронхорасширяющему эффекту, не провоцируя при этом развитие дополнительных побочных эффектов.

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 2006. www.goldcopd.org.
2. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir. J.* 2003; 21 (suppl. 41): 46s–53s.
3. 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.
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. 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.
8. 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.
9. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations: Management. *Thorax* 2006; 61: 535–544.
10. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. М.; 2004.
11. Celli B.R., MacNee W., committee members of ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
12. van der Woude H.J., Winter T.H., Aalbers R. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting β_2 agonists. *Thorax* 2001; 56: 529–535.
13. Lipworth B.J., Aziz I. Bronchodilator response to albuterol after regular formoterol and effects of acute corticosteroid administration. *Chest* 2000; 117: 156–162.
14. Cooper C.B., Tashkin D.P. Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Brit. Med. J.* 2005; 330: 640–644.
15. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
16. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
17. Borg G.A.V. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
18. Kautzner J. QT interval measurements. *Card Electrophysiol Rev.* 2002; 6: 273–277.
19. Di Marco F., Verga M., Santus P. et al. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Respir. Med.* 2006; 100: 1925–1932.
20. Koenen-Bergmann M., Witek J., Tuerck D. et al. Pharmacologic effects of acute administration of ipratropium on top of maintenance treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (suppl. 45): 67S.
21. Kerstjens H.A.M., Bantje T.A., Luursema P.B. et al. Effects of short-acting bronchodilators added to maintenance tiotropium therapy. *Chest* 2007; 132: 1493–1499.

Поступила 20.02.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-085.234