

А.Г.Чучалин¹, С.Н.Авдеев¹, Е.Н.Гайдар², Т.А.Гончарова³, О.А.Суточкинова¹, О.А.Цветкова⁴, Н.К.Черейская⁵

Роль Альмитрина в терапии хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ.

Открытое Проспективное Мультицентровое Исследование

1 — ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва;

2 — ГУЗ РОКБ, Ростов;

3 — ГКБ № 3, Челябинск;

4 — ММА им И.М. Сеченова, Москва;

5 — МОНИКИ, Москва

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, E.N.Gaidar, T.A.Goncharova, O.A.Soutchnikova, O.A.Tsvetkova, N.K.Chereiskaya

A role of almitrine bismesylate in treatment of chronic respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Open Prospective Multicentre Trial

Summary

Efficacy and safety of almitrine bismesylate was assessed in COPD patients in a 6-month open prospective multicentre trial. The study enrolled 598 COPD patients with moderate hypoxemia (males / females, 484 / 114, mean age, 60.7 \pm 9.3 yrs; mean FEV₁, 46.1 \pm 16.4 % pred, mean PaO₂, 55.7 \pm 16.4 mmHg, mean SpO₂, 88.4 \pm 4.7 %). We used an intermittent regime of almitrine administration: 1 mg / kg / day for 3 months, then a 1-month "window" and then active 2-month therapy again.

Almitrine therapy resulted in improvement of dyspnea on daily life activity (MRC score): from 3.5 \pm 0.8 to 3.0 \pm 0.8 (in 1 month), 2.5 \pm 0.8 (in 3 months), 2.5 \pm 0.7 (in 6 months) ($p < 0.001$). There was a significant increase in PaO₂: a rise to 59.9 \pm 16.1 mmHg in 1 month, to 60.8 \pm 15.9 mmHg in 3 months and to 61.5 \pm 14.0 mmHg in 6 months ($p < 0.001$). The 6-minute walk distance increased from 290 \pm 118 m to 328 \pm 128 m in 3 months and to 333 \pm 145 m in 6 months ($p < 0.001$). Eighty three (13.9 %) patients dropped out of the study for various reasons. The most common adverse effects were gastro-intestinal disorders (4.7 %) and peripheral polyneuropathy (3.8 %).

Conclusions: almitrine administration in COPD patients with moderate hypoxemia resulted in reducing dyspnea on daily life activity, increase in physical capacity, improvement of arterial oxygenation. Almitrine therapy was well tolerated by most the patients.

Резюме

Проведено открытое проспективное мультицентровое исследование по изучению безопасности и эффективности альмитрина при умеренной хронической дыхательной недостаточности (ХДН) у больных ХОБЛ. В исследование было включено 598 больных ХОБЛ (М : Ж — 484 : 114, средний возраст 60,7 \pm 9,3 лет; ОФВ₁ 46,1 \pm 16,4 %, PaO₂ 55,7 \pm 16,4 mm Hg, SpO₂ 88,4 \pm 4,7 %). Терапия альмитрином осуществлялась по следующей схеме: 1 мг / кг / сут. в течение 3 мес., затем перерыв 1 мес. и вновь 2-месячный прием по той же схеме (всего 6 мес.).

Терапия альмитрином привела к уменьшению одышки (шкала MRC): исходно — 3,5 \pm 0,8, через 1 мес. — 3,0 \pm 0,8, через 3 мес. — до 2,5 \pm 0,8, через 6 мес. — до 2,5 \pm 0,7 баллов ($p < 0,001$). Отмечено повышение PaO₂: через 1 мес. — до 59,9 \pm 16,1 mm Hg, через 3 мес. — до 60,8 \pm 15,9 mm Hg, через 6 мес. — до 61,5 \pm 14,0 mm Hg ($p < 0,001$). Терапия альмитрином привела к приросту дистанции во время 6-минутного теста: исходно — 290 \pm 118 м, через 3 мес. — 328 \pm 128 м, через 6 мес. — 333 \pm 145 м ($p < 0,001$). По различным причинам из исследования выбыли 83 (13,9 %) больных ХОБЛ. Среди побочных явлений наиболее часто встречались расстройства ЖКТ (4,7 %), периферическая нейропатия (3,8 %) и др.

Выводы: у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией альмитрин уменьшает одышку во время повседневной активности, повышает физическую работоспособность, улучшает оксигенацию артериальной крови, является относительно безопасным препаратом.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием частично обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с аномальным воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [2]. В настоящее время ХОБЛ является единственной болезнью, при кото-

рой летальность продолжает увеличиваться. В период с 1990 по 2000 гг. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта снизились на 19,9 % и 6,9 %, в то же время летальность от ХОБЛ выросла на 25,5 % [3].

Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) является одним из наиболее частых и неблагоприятных осложнений ХОБЛ [4]. Методы терапии ХДН ограничены, единственным эффективным средством, способным улучшить выживаемость больных ХОБЛ, является кислород [5, 6]. Однако положительные эф-

фекты О₂-терапии были показаны только при выраженной гипоксемии (РаО₂ < 55 мм рт. ст.), у больных с умеренной гипоксемией (70 мм рт. ст. > РаО₂ > 55 мм рт. ст.) кислород не имеет преимуществ перед плацебо [7].

Единственной альтернативой кислорода у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией на сегодняшний день является фармакологический препарат альмитрин (Арманор, Сервье). В основе механизма действия лекарственного средства лежит нормализация вентиляционно-перфузионных отношений и увеличение альвеолярной вентиляции, вследствие чего происходит повышение РаО₂ на 5–10 мм рт. ст. [8, 9]. Эффективность альмитрина при ХДН у больных ХОБЛ была показана во многих крупных, хорошо спланированных исследованиях [9–11]. Однако ряд побочных эффектов, наблюдавшихся при терапии альмитрином, явился препятствием к широкому использованию препарата в клинической практике. Среди осложнений терапии альмитрином чаще всего упоминаются периферические нейропатии [8]. Как оказалось впоследствии, риск побочных эффектов в ранних клинических исследованиях был связан с использованием высоких доз альмитрина (100–200 мг в сутки постоянно) [8]. В недавно проведенных исследованиях было выявлено, что современные схемы назначения альмитрина (небольшие дозы — 1 мг / кг веса в сут., месячные перерывы) не приводят к развитию значимых побочных эффектов, в том числе и таких, как периферические нейропатии [11, 12].

Недавно были опубликованы первые российские результаты использования альмитрина у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией, однако отечественный опыт терапии препаратом пока невелик [13]. В настоящем исследовании представлены данные проспективного мультицентрового исследования "Роль альмитрина в терапии хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ (НАЧАЛО)", задачей которого стало изучение безопасности и эффективности альмитрина у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные с ХОБЛ, наблюдавшиеся в 27 пульмонологических центрах 14 городов России (см. приложение). Диагноз ХОБЛ подтвержден данными анамнеза, клинической картиной, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [1].

Все пациенты отвечали следующим критериям:

- возраст > 40 лет;
- ОФВ₁ < 60 % от должных значений (после теста с бронхолитиком);
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 % от должных значений (после теста с бронхолитиком);
- SpO₂ > 85 % и < 94 % (в стабильных условиях, не ранее 4 нед. после обострения) или

- РаО₂ > 50 мм рт. ст. и < 70 мм рт. ст. (в стабильных условиях, не ранее 4 нед. после обострения).

Критериями исключения из исследования являлись:

- наличие в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита;
- эозинофилия периферической крови > 600 / мм³;
- пациенты с застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- пациенты с индексом массы тела (BMI) > 35 кг / м²;
- пациенты, получающие длительную терапию кислородом на дому;
- пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

Во время исследования разрешался прием β_2 -агонистов, антихолинергических препаратов, теофиллинов, таблетированных или ингаляционных кортикостероидов, коротких курсов антибиотикотерапии, коротких курсов кислородотерапии (менее 14 дней), вакцин.

Дизайн исследования

Исследование носило проспективный, открытый несравнительный дизайн, длительность исследования составляла 7 мес. После вводного периода (*run-in*) в течение 1 мес., необходимого для достижения периода стабильного течения заболевания и подтверждения комплаенса больных к уже проводимой терапии, больным назначался альмитрин (Арманор). Терапия препаратом Арманор осуществлялась по следующей схеме: 1 мг / кг / сут., но не более 100 мг / сут. (1–2 таблетки в сут.) в два приема, во время еды, в течение 3-х мес., затем перерыв 1 мес., и вновь 2-месячный прием по той же схеме.

В начале вводного периода больных обследовали по следующей схеме: сбор анамнеза, осмотр, оценка клинических симптомов, рентгенография грудной клетки, электрокардиография, ФВД, пульсоксиметрия и / или газовый состав артериальной крови, рутинные биологические тесты. С момента назначения терапии больные приходили на осмотр через 1, 3, 4 и 6 мес. Во время визитов больных проводилась оценка клинических симптомов (модифицированная шкала *Paggiaro*: взвешенная балльная оценка кашля, одышки, продукции и цвета мокроты) [13, 14], одышки (шкала *MRC*) [15], пульсоксиметрия и / или газовый анализ артериальной крови, ФВД (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁)), тест с 6-минутной ходьбой [16].

Оценка осложнений проводилась при каждом визите больных. Особое внимание уделялось возникновению парестезий, усилению диспноэ, изменению веса больных. Также во время исследования всем пациентам-участникам исследования и врачам-исследователям предлагалось оценить эффек-

Таблица 1
Исходные функциональные и демографические показатели больных ХОБЛ (n = 598)

Параметры	Mean \pm SD	Range
Возраст, лет	60,7 \pm 9,3	41–86
Пол, мужчины / женщины:	484 / 114	
BMI, кг / м ²	25,6 \pm 4,4	16–34
Длительность ХОБЛ, лет	15,2 \pm 8,5	1–46
Стаж курения, пачко-лет	26,7 \pm 18,3	0–100
Число обострений, год ⁻¹	2,8 \pm 1,4	0–9
ОФВ ₁ , Л	1,6 \pm 0,7	0,30–1,48
ОФВ ₁ , % долж.	46,1 \pm 16,4	12–59
ФЖЕЛ, Л	2,6 \pm 1,4	0,6–3,7
ФЖЕЛ, % долж.	61,6 \pm 19,6	21–88
PaO ₂ , мм рт. ст.	55,7 \pm 16,4	51–70
SpO ₂ , %	88,4 \pm 4,7	85–94
6 MWT, м	81,5 \pm 9,9	35–560

Примечание: 6 MWT — тест с 6-минутной ходьбой.

тивность терапии и переносимость терапии (по 4-м категориям: отличная, хорошая, удовлетворительная и плохая).

Статистический анализ

Все численные данные были представлены как *mean* \pm *SD*. Достоверность различий одноименных показателей определялась при помощи теста *ANOVA* и парного *t*-критерия *Student*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ "Statistica for Windows, Release 7.0. StatSoft, Inc."

Результаты исследования

В исследование было включено 598 больных ХОБЛ (мужчин — 484, женщин — 114), удовлетворявших всем критериям включения и исключения. В основном, в исследовании приняли участие пациенты пожилого возраста (средний возраст 60,7 \pm 9,3 лет), большинство из которых являлись бывшими или актуальными курильщиками (средний стаж курения

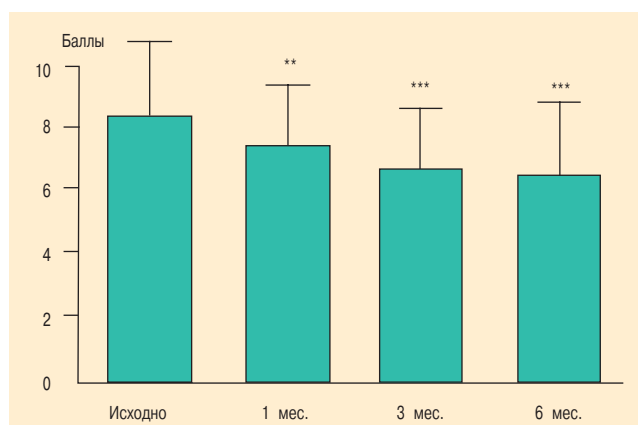


Рис. 1. Динамика симптомов заболевания (шкала Paggiaro)

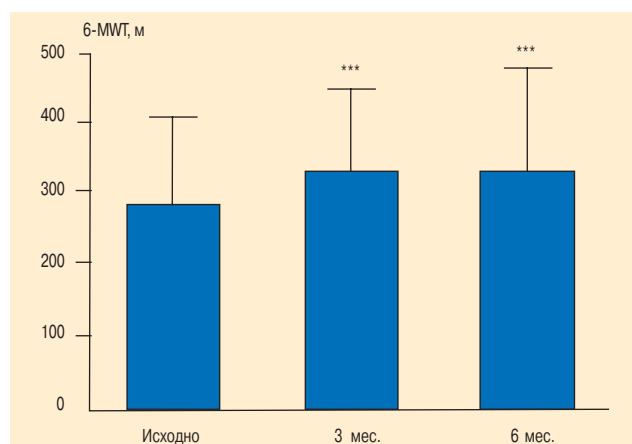


Рис. 2. Динамика дистанции во время теста с 6-минутной ходьбой

26,7 \pm 18,3 пачко-лет) (табл. 1). Длительность заболевания на момент включения в исследование составила 15,2 \pm 8,5 лет, в течение последнего года больные перенесли, в среднем 2,8 \pm 1,4 обострений ХОБЛ. Большинство больных имели тяжелую и крайне тяжелую форму ХОБЛ по классификации GOLD (III и IV стадии): средний ОФВ₁ — 46,1 \pm 16,4 %, средняя ФЖЕЛ — 61,6 \pm 19,6 % (табл. 1). Все больные, согласно критериям включения, имели умеренную гипоксемию: средняя SpO₂ — 88,4 \pm 4,7 %, среднее PaO₂ — 55,7 \pm 16,4 %.

Исследование завершили 515 больных (86,1 %), выбыли из исследования 83 больных (13,9 %). Причинами выбывания пациентов из исследования стали: ухудшение состояния — 2 больных (0,3 %), отказ от участия в исследовании — 35 больных (5,9 %),

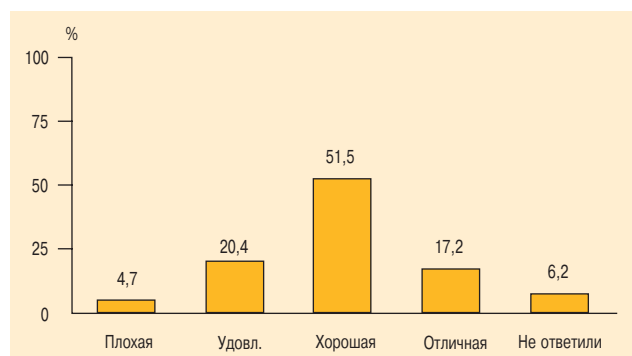


Рис. 3. Оценка переносимости терапии больным

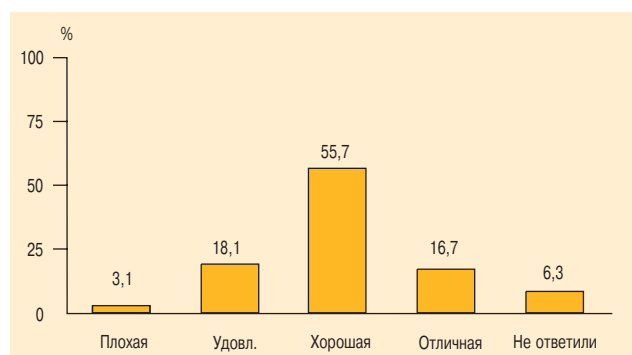


Рис. 4. Оценка переносимости терапии врачом

Таблица 2
Динамика функциональных показателей больных ХОБЛ

Параметры	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.
PaO ₂ , мм рт. ст.	55,7 ± 16,4	59,9 ± 16,1***	60,8 ± 15,9***	61,5 ± 14,0***
PaCO ₂ , мм рт. ст.	45,4 ± 9,4	45,1 ± 9,6	43,3 ± 9,9*	42,1 ± 8,8**
pH	7,37 ± 0,04	7,38 ± 0,04	7,38 ± 0,04	7,38 ± 0,05
SpO ₂ , %	88,4 ± 4,7	90,4 ± 4,5**	91,3 ± 4,3***	92,3 ± 4,0***
Диспное (MRC), баллы	3,5 ± 0,8	3,0 ± 0,8***	2,5 ± 0,8***	2,5 ± 0,7***
ЧД, мин ⁻¹	20,6 ± 3,3	19,7 ± 2,5*	19,3 ± 2,4*	19,4 ± 2,1*
ЧСС, мин ⁻¹	81,5 ± 9,9	80,2 ± 8,8	78,9 ± 8,1*	77,9 ± 7,6*

Примечание: развернутый газовый анализ крови был проведен у 124 больных, пульсоксиметрия — у 557 больных. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

серьезные побочные эффекты — 27 больных (4,5 %), несоблюдение протокола исследования — 3 больных (0,5 %), другие причины — 16 больных (2,7 %).

У больных, включенных в исследование, во время терапии Арманором было отмечено улучшение клинической картины заболевания: общее количество баллов по шкале симптомов ХОБЛ снизилось от $8,2 \pm 2,1$ (исходно) до $7,7 \pm 2,0$ (через 1 мес.), $6,5 \pm 1,9$ (через 3 мес.) и $6,4 \pm 2,1$ (через 6 мес.) баллов (для всех различий $p < 0,01$) (рис. 1). Значимые положительные изменения были выявлены при оценке одышки во время повседневной активности больных (шкала MRC): снижение одышки через 1 мес. терапии, в среднем на 0,5 балла, через 3 и 6 мес., в среднем на 1,0 балл (для всех различий $p < 0,001$) (табл. 2). Толерантность к физическим нагрузкам у больных достоверно увеличилась — дистанция во время теста с 6-минутной ходьбой возросла от 290 ± 118 м (исходно) до 328 ± 128 м (через 3 мес.) и до 333 ± 145 м (через 6 мес.) (для всех различий $p < 0,001$) (рис. 2). В ходе исследования были также отмечены небольшие, но статистически достоверные изменения показателей пульса и частоты дыхания (табл. 2).

Во время исследования у больных ХОБЛ отмечалось улучшение показателей оксигенации: PaO₂ через 1 мес. терапии увеличился до $59,9 \pm 16,1$ мм рт. ст., через 3 мес. — до $60,8 \pm 15,9$ мм рт. ст., через

6 мес. — до $61,5 \pm 14,0$ мм рт. ст. (для всех различий $p < 0,001$) (табл. 2). Изменения SpO₂ были также достоверны: через 1 мес. — $90,4 \pm 4,5$ % ($p < 0,01$), через 3 мес. — $91,3 \pm 4,3$ % ($p < 0,001$), через 6 мес. — $92,3 \pm 4,0$ % ($p < 0,001$). Изменения PaCO₂ были небольшими, однако статистически достоверными: снижение через 3 мес. — до $43,3 \pm 9,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), через 6 мес. — до $42,1 \pm 8,8$ мм рт. ст. ($p = 0,01$) (табл. 2).

Параметры ФВД больных к концу исследования практически не изменились: ФЖЕЛ составил $2,7 \pm 1,0$ Л ($66,2 \pm 16,4$ %), ОФВ₁ составил $1,6 \pm 0,6$ Л ($46,7 \pm 16,0$ %) (все изменения $p > 0,05$).

На фоне терапии Арманором зарегистрировано 122 нежелательных явления (т. е. у 20,4 % больных), причем у 27 пациентов развитие побочных реакций стало причиной прекращения приема препарата. Наиболее частыми побочными реакциями являлись: желудочно-кишечные жалобы (4,7 %), периферические нейропатии (3,8 %), боли и дискомфорт в эпигастрии (1,8 %), другие нежелательные явления отмечены в 0,3–1,5 % случаев (табл. 3).

По мнению больных, принявших участие в данном исследовании, в большинстве случаев переносимость терапии Арманором была хорошей (51,5 % респондентов) или удовлетворительной (17,2 % респондентов) (рис. 3). По данным опроса врачей-исследователей, оценка переносимости препарата распределилась следующим образом: хорошая — 55,7 % респондентов, удовлетворительная — 18,1 %, отличная — 16,7 % (рис. 4). Большинство больных (62,8 %) хотели бы продолжить терапию Арманором (рис. 5).

Таблица 3
Нежелательные явления во время терапии больных альмитрином

Нежелательные явления	Число (%)
Тошнота, рвота, диспепсические явления	28 (4,7)
Парестезии, онемение ног, боли и судороги в мышцах ног	23 (3,8)
Боли и дискомфорт в эпигастрии	11 (1,8)
Нарушение сна	9 (1,5)
Сердцебиение	8 (1,3%)
Головная боль	7 (1,2)
Усиление диспное	7 (1,2%)
Головокружение	6 (1,0)
Слабость	5 (0,8)
Тревожность	4 (0,7)
Кожные высыпания	3 (0,5)
Периферические отеки	2 (0,3)
Другие	9 (1,5)
Общее число	122 (20,4)

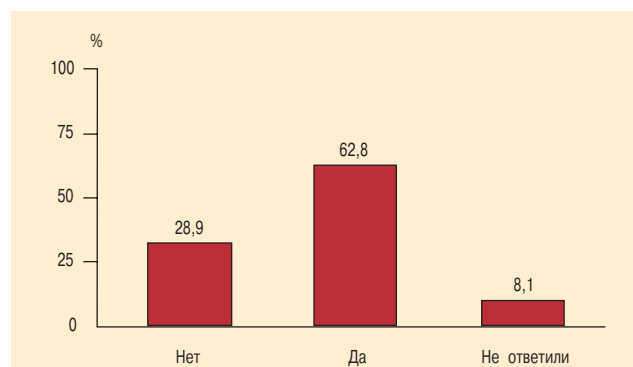


Рис. 5. Намерение больного продолжить курс лечения

Обсуждение

Проведенное нами исследование является одним из наиболее крупных по изучению эффективности альмитрина (598 больных) у больных ХОБЛ, и по числу включенных пациентов уступает лишь исследованию *VIMS* (701 больной) [8]. Наше исследование показало, что у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией терапия Арманором в дозе 1 мг / кг веса в сут. позволяет улучшить клинические симптомы, параметры газообмена и при этом является относительно безопасной.

Альмитрин используется в клинической практике более 20 лет и предположительно принадлежит к классу специфических агонистов периферических хеморецепторов, а его действие реализуется, в основном, на уровне хеморецепторов каротидного узла [17]. Согласно одной из гипотез, препарат имитирует эффекты гипоксемии в клетках каротидных телец, в результате чего из них высвобождаются нейротрансмиттеры (дофамин) [18]. Наиболее важным механизмом действия альмитрина на газообмен является его способность улучшать вентиляционно-перфузионные (VA / Q) соотношения. В основе улучшения VA / Q баланса лежит способность альмитрина усиливать гипоксическую легочную вазоконстрикцию, этот эффект был показан как на животных моделях, так и на человеке [19, 20]. Причем данный эффект зависит от дозы препарата — низкие дозы альмитрина усиливают вазоконстрикцию, а большие — могут обладать ингибирующим действием на вазоконстрикцию [21, 22]. Гемодинамический эффект альмитрина является селективным, т. е. вазоспазм реализуется не во всем легочном бассейне, а лишь в регионах с низкими VA / Q соотношениями, именно поэтому при назначении альмитрина наблюдается лишь небольшое повышение давления в легочной артерии [23], либо оно совсем не меняется [24].

Многочисленные краткосрочные и продолжительные клинические исследования показали способность альмитрина приводить к значимому повышению PaO_2 (на 5–10 мм рт. ст.) и снижению $PaCO_2$ (на 3–7 мм рт. ст.) у больных с ХОБЛ [8–10, 25]. В нашем исследовании средний прирост PaO_2 после 6 мес. терапии Арманором составил 5,9 мм рт. ст. Величина эффекта альмитрина зависит от исходного состояния нарушения газообмена больных — чем больше выражена гипоксемия или гиперкапния, тем больше наблюдается прирост PaO_2 и снижение $PaCO_2$ [26]. Не все больные одинаково реагируют на альмитрин, по данным крупных исследований, около 20–30 % больных ХОБЛ не отвечают на терапию (критериями плохого ответа является прирост PaO_2 менее 5 мм. рт. ст.) [8, 9]. В недавно проведенном российском исследовании повышение доли ответчиков составила 58 % больных [13]. Причины плохого ответа на терапию пока не ясны, до назначения препарата практически невозможно предсказать, насколько будет эффективен альмитрин у конкретного больного [27].

В ранних исследованиях использовали дозы альмитрина от 100 до 200 мг / сут., однако, несмотря на доказанную эффективность улучшения газообмена, такие дозы могут сопровождаться повышенной частотой побочных эффектов: в наиболее крупном рандомизированном контролируемом исследовании *VIMS* у больных, принимавших альмитрин, чаще развивались такие осложнения, как периферические полинейропатии (14,5 % против 2,2 % в группе плацебо, $p < 0,001$) [8].

Сопоставление плазменных концентраций альмитрина и числа побочных эффектов показало, что нейропатии развиваются у больных с плазменной концентрацией препарата более 400 нг / мл. Использование меньших доз (50–100 мг / сут.) и месячного перерыва в схеме дозирования альмитрина позволило поддерживать плазменные концентрации препарата в пределах 150–300 нг / мл, в то же время наблюдалось значительное улучшение параметров газообмена, а неврологическое и электрофизиологическое исследования не выявили различий по числу развития полинейропатий у больных, получавших альмитрин или плацебо [7, 9, 10]. В проведенном нами исследовании симптомы полинейропатии (парестезии, онемение конечностей, судороги) были отмечены лишь у 3,8 % больных, в нашем первом пилотном исследовании — у 6,4 % больных, что подтверждает безопасность препарата при использовании низких доз. Описанные в литературе повреждения печени, ассоциированные с терапией альмитрином [28], не были отмечены ни у одного из наших больных. В целом побочные реакции во время терапии Арманором в настоящем исследовании были отмечены у 20,4 % пациентов, и лишь 4,5 % прекратили прием препарата из-за нежелательных явлений. О хорошей переносимости Арманора свидетельствует также и тот факт, что большинство больных, участвовавших в нашем исследовании, хотели бы в дальнейшем продолжить прием препарата.

В настоящее время альмитрин не рассматривается как альтернатива длительной кислородотерапии. По мнению большинства экспертов, основное показание для назначения альмитрина — умеренная гипоксемия (т. е. $PaO_2 > 55$ мм рт. ст. и < 70 мм рт. ст.) [7, 29]. Если принять во внимание, что среднее ежегодное снижение показателя PaO_2 у больного ХОБЛ составляет около 2,5 мм рт. ст. [30], то можно предположить, что использование альмитрина может отсрочить назначение больным длительной кислородотерапии на 2–4 года. Использование альмитрина может быть рекомендовано и при выраженной гипоксемии, например в регионах с низкой доступностью кислородных концентраторов, что имеет место в России, — кислород на дому получают менее 5 % от всех нуждающихся пациентов [31].

Таким образом, можно сделать выводы, что использование Арманора у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией позволяет улучшить параметры оксигенации, уменьшить одышку во время повсед-

невной активности, повысить физическую работоспособность больных. Арманор хорошо переносится больными, число побочных реакций сравнительно невелико, и данные реакции редко требуют прекращения приема препарата.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701. The updated 2005 report is available on www.goldcopd.com.
- 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.
- Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971–2000. *Morbid. Mortal. Wkly Rep. Surveill. Summ.* 2002; 51: 1–16.
- Zielinski J. Causes of death in chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2003; 59: 240–243.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
- Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681–686.
- Gorecka D., Gorzelak K., Sliwinski P. et al. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52: 674–679.
- Voisin C., Howard P., Ansquer J.C. Almitrine bismesylate: a long-term placebo-controlled double-blind study in COAD — Vectarian International Multicentre Study Group. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23 (suppl.11): 169s–182s.
- Weitzenblum E., Arnaud F., Bignon J. et al. Administration sequentielle d'une posologie reduite d'almitrine a des malades BPCO. Etude multicentrique controlee. *Rev. Mal. Respir.* 1992; 9: 455–463.
- Bardsley P.A., Howard P., Tang O. et al. Sequential treatment with low dose almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1054–1061.
- Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G. et al. Effects of almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate hypoxaemia: a multicentre, randomized double-blind, placebo-controlled study. *Respiration* 2003; 70: 275–283.
- Saas-Torres J., Domingo C., Moron A. et al. Long-term effects of almitrine bismesylate in COPD patients with chronic hypoxaemia. *Respir. Med.* 2003; 97: 599–605.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Безлепка А.В. и др. Применение альмитрина при хронической дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ. *Пульмонология* 2005; 2: 92–100.
- Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International COPD Study Group. Lancet* 1998; 351: 773–780.
- Mahler D., Weinberg D., Wells C., Feinstein A. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751–758.
- Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.
- Duranti R., Scano G., Ambrosino N. Is there a place for respiratory analeptics or related drugs in stable COPD patients? In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P., eds. *Clinical management of stable COPD*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000. 383–404.
- Almaraz L., Rigual R., Obeso A. et al. Effects of almitrine on the release of catecholamines from the rabbit carotid body in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 106: 697–702.
- Romaldini H., Rodriguez-Roisin R., Wagner P., West J.B. Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 288–293.
- Saadjan A.Y., Philip-Joel F.F., Barret A. et al. Effect of almitrine bismesylate on pulmonary vasoreactivity to hypoxia in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 862–868.
- Chen L., Miller F.L., Malmkvist G. et al. High-dose almitrine bismesylate inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed-chest dogs. *Anesthesiology* 1987; 67: 534–542.
- Chen L., Miller F.L., Clarke W.R. et al. Low-dose almitrine bismesylate enhances hypoxic pulmonary vasoconstriction in closed chest dogs. *Anesth. Analg.* 1990; 71: 475–483.
- Melot C., Naeije R., Rothschild T. et al. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. *Chest* 1983; 83: 528–533.
- Castaing Y., Manier G., Varene N., Guenard H. Almitrine orale et distribution des rapports VA / Q dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Bull. Eur. Physiol. Respir.* 1981; 17: 917–932.
- Bakran I., Vrhovac B., Stangl B. et al. Double-blind placebo controlled clinical trial of almitrine bismesylate in patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38: 249–253.
- Evans T.W., Tweney J., Waterhouse J.C. et al. Almitrine bismesylate and oxygen therapy in hypoxic cor pulmonale. *Thorax* 1990; 45: 16–21.
- Bardsley P.A. Chronic respiratory failure in COPD: Is there a place for a respiratory stimulant? *Thorax* 1993; 48: 781–784.
- Voisin C. The hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its management. *Wiad. Lek.* 1998; 51: 11–14.
- Zielinsky J., Tobiasz M., Hawrylkiewicz I. et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. A 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113: 65–70.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N. Epidemiology and management of COPD in Russia. In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P. ed. *Clinical management of stable COPD*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2002. 987–1006.

Поступила 21.02.2006
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.24-008.46-085.23