

## Эффективность комбинированной терапии ингаляционными $\beta_2$ -агонистами и антихолинергическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва.

S.N.Avdeev, G.S.Nuralieva, S.Z.Batyn, O.A.Soutchnikova, A.G.Chuchalin

## Effects of combined therapy with nebulized $\beta_2$ -agonist and anticholinergics in severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial

### Summary

The aim of the study was to compare the efficacy of nebulized salbutamol and ipratropium with nebulized salbutamol alone in patients with severe exacerbation of COPD. The study was designed as prospective, randomized, single-blind. Inclusion criteria were severe exacerbation of COPD (worsening of dyspnea, FEV<sub>1</sub> at admission < 1 L or < 35 %<sub>pred</sub>; SpO<sub>2</sub> < 92 %; respiratory rate > 24 min<sup>-1</sup>; age > 45 yrs; smoking history > 10 packs/yr; no need for invasive respiratory support. Fifty patients with COPD (M: F = 41: 9; mean age, 68 yrs; mean FEV<sub>1</sub>, 0.72 L, mean PaO<sub>2</sub>, 46 mm Hg) were included in the study and randomized to receive either nebulized salbutamol 2.5 mg and ipratropium bromide 500 mg q4h for 7 days ( $n = 26$ ) or nebulized salbutamol 2.5 mg alone q4h for 7 days ( $n = 24$ ). All patients also received oral corticosteroids, antibiotics, oxygen and noninvasive ventilation if necessary. There were no differences between the groups in demographic, functional or gasometric parameters. Both groups showed significant improvements in FEV<sub>1</sub>, FVC and IC, but treatment with combined therapy rather than salbutamol alone resulted in more rapid improvement in FVC (in 1 day:  $1.90 \pm 0.51$  L vs  $1.61 \pm 0.50$  L,  $p = 0.048$ ; in 3 days:  $2.00 \pm 0.51$  L vs  $1.67 \pm 0.49$  L,  $p = 0.024$ ) and in IC (in 1 day:  $1.67 \pm 0.39$  L vs  $1.38 \pm 0.37$  L,  $p = 0.010$ ; in 3 days:  $21.77 \pm 0.51$  L vs  $1.44 \pm 0.40$  L,  $p = 0.015$ ). Dyspnea (Visual Analog Score) also improved more rapidly in patients received salbutamol and ipratropium (in 1 day:  $32 \pm 13$  mm vs  $42 \pm 15$  mm,  $p = 0.019$ ; in 3 days:  $26 \pm 11$  mm vs  $33 \pm 13$  mm,  $p = 0.045$ ). The need for additional salbutamol inhalations was significantly higher in patients received salbutamol alone ( $5.6 \pm 3.5$  vs  $1.3 \pm 1.5$  inhalations per 1 patient during 7 days,  $p < 0.01$ ). There was no difference between two groups with regards to other parameters including respiratory rate, pulse, PaCO<sub>2</sub>, pH, and other parameters excepting more marked increase in the PaO<sub>2</sub> in the 1st group after 1 day of the therapy ( $p = 0.019$ ). The incidence of adverse events was similar in both the groups. Therefore, in severe exacerbations of COPD, the combined therapy with nebulized salbutamol and ipratropium is more effective than nebulized salbutamol alone.

### Резюме

Целью исследования явилось сравнение двух схем небулайзерной терапии — комбинацией сальбутамола и ипратропиума и монотерапии сальбутамолом — у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Исследование носило проспективный рандомизированный контролируемый слепой характер. Критериями включения в исследование были: тяжелое обострение ХОБЛ (усиление одышки; ОФВ<sub>1</sub> < 1 л или менее 35 %<sub>полж</sub>; SpO<sub>2</sub> < 92 %; ЧДД > 24 мин<sup>-1</sup>); возраст > 45 лет; стаж курения > 10 пачко-лет; отсутствие потребности в инвазивной респираторной поддержке. В исследование было включено 50 больных ХОБЛ (М: Ж = 41: 9, средний возраст 68 лет; средний ОФВ<sub>1</sub> 0,72 л, среднее PaO<sub>2</sub> 46 мм рт. ст.). Методом рандомизации больные были разделены на 2 группы: 1) небулайзерная терапия комбинацией сальбутамола 2,5 мг и ипратропиума 500 мкг каждые 4 ч в течение 7 дней ( $n = 26$ ); 2) небулайзерная терапия сальбутамолом 2,5 мг каждые 4 ч в течение 7 дней ( $n = 24$ ). Все больные также получали пероральные кортикостероиды, антибиотики, кислород и неинвазивную вентиляцию легких (при необходимости). Пациенты обеих групп были сравнимы между собой по демографическим, функциональным и газометрическим показателям. В обеих группах больных наблюдалось значительное улучшение параметров ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и емкости вдоха, но комбинированная терапия, по сравнению с монотерапией сальбутамолом, приводила к более быстрому улучшению ФЖЕЛ (через 1 сут терапии:  $1,90 \pm 0,51$  л vs  $1,61 \pm 0,50$  л,  $p = 0,048$ ; через 3 сут:  $2,00 \pm 0,51$  л vs  $1,67 \pm 0,49$  л,  $p = 0,024$ ) и улучшению емкости вдоха (через 1 сут:  $1,67 \pm 0,39$  л vs  $1,38 \pm 0,37$  л,  $p = 0,010$ ; через 3 сут:  $21,77 \pm 0,51$  л vs  $1,44 \pm 0,40$  л,  $p = 0,015$ ). Уменьшение одышки (визуальная аналоговая шкала) также было достигнуто более быстро у больных, принимавших сальбутамолом и ипратропиум (через 1 сут:  $32 \pm 13$  мм vs  $42 \pm 15$  мм,  $p = 0,019$ ; через 3 сут:  $26 \pm 11$  мм vs  $33 \pm 13$  мм,  $p = 0,045$ ). Потребность в назначении дополнительных ингаляций сальбутамола была выше у больных группы монотерапии ( $5,6 \pm 3,5$  против  $1,3 \pm 1,5$  ингаляций на одного больного за 7 дней,  $p < 0,01$ ). Между группами больных не было отмечено различий по таким параметрам, как ЧДД, ЧСС, PaO<sub>2</sub> (кроме более значимого прироста PaO<sub>2</sub> в 1-й группе через 1 сут терапии,  $p = 0,019$ ), PaCO<sub>2</sub>, pH, и другим показателям. Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах. У больных с тяжелым обострением ХОБЛ небулайзерная терапия сальбутамолом и ипратропиумом более эффективна, чем монотерапия сальбутамолом.

Развитие обострений является характерной чертой течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), частота обострений прогрессивно увеличи-

вается с нарастанием тяжести заболевания [1]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной меди-

цинской помощью [2]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию заболевания [3], к значимому снижению качества жизни пациентов [4] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [2, 5]. Более того, тяжелое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности (ОДН), является основной причиной смерти больных ХОБЛ [6].

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает антибиотики, бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды (ГКС) и кислород [1]. Назначение ингаляционных бронходилататоров является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ [7]. Даже небольшое повышение проходимости дыхательных путей у больных ХОБЛ может привести к снижению сопротивления дыхательных путей и динамической легочной гиперинфляции, уменьшению работы дыхания и значительному улучшению клинических симптомов [8]. Традиционно больным с обострением ХОБЛ назначают либо ингаляционные короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты, либо короткодействующие антихолинергические препараты (ипратропиума бромид) [7, 9]. Добавление к ингаляционной терапии парентеральных метилксантинов не приводит к дополнительному положительному эффекту [10].

Эффективность  $\beta_2$ -агонистов и ипратропиума при обострении ХОБЛ примерно одинакова [7, 11], преимуществом  $\beta_2$ -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов — высокая безопасность и хорошая переносимость [12, 13].

Многие национальные и международные руководства рекомендуют при обострении ХОБЛ использование комбинированной терапии (антихолинергический препарат +  $\beta_2$ -агонист) либо в виде фиксированных комбинаций (например, Беродуал = фенотерол + ипратропиум), либо в виде комбинации отдельных препаратов [14–20]. Другие руководства предлагают назначение на первом этапе терапии обострения ХОБЛ короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и лишь при отсутствии на них быстрого ответа — добавление антихолинергического препарата [1, 21].

С одной стороны, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных с обострением ХОБЛ показано превосходство комбинации  $\beta_2$ -агониста / ипратропиума над монотерапией данными препаратами [22, 23]. С другой стороны, ряд РКИ не выявил достоинств комбинированной терапии перед монотерапией бронхорасширяющими препаратами [24–28]. Метаанализ D.C. McCrory и C.D. Brown [29], опубликованный в библиотеке Cochrane, также не подтвердил преимуществ комбинированной терапии  $\beta_2$ -агонистом / ипратропиумом над монотерапией  $\beta_2$ -агонистами у больных с обострением ХОБЛ. Однако результаты метаанализа были получены на основе изучения изменений объема форсированного выдоха за 1-ю с

(ОФВ<sub>1</sub>) в первые 90 мин от начала терапии и базировались всего на 3 РКИ. Кроме того, во всех известных РКИ, за исключением одного исследования [23], эффективность комбинированной терапии изучалась у больных с нетяжелыми обострениями ХОБЛ.

Целью настоящего исследования явилось сравнение двух схем небулайзерной терапии — монотерапии  $\beta_2$ -агонистом сальбутамолом и комбинацией сальбутамола и антихолинергического препарата ипратропиума бромида — у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Изучалось влияние препаратов на функциональные легочные показатели, выраженность одышки, газовый состав артериальной крови и развитие побочных эффектов.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследование были включены больные с обострением ХОБЛ в возрасте старше 45 лет и стажем курения более 10 пачко-лет. Диагноз ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологических и функциональными методами диагностики [1]. Все пациенты отвечали критериям тяжелого обострения ХОБЛ [1, 30]: усиление одышки, ОФВ<sub>1</sub> < 1 л (или менее 35 % долж.), SpO<sub>2</sub> < 92 %, ЧДД > 24 мин<sup>-1</sup>.

Из исследования исключались: больные с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита; пациенты с пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии; пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД); больные, нуждавшиеся в инвазивной респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с pH < 7,2). Необходимость проведения неинвазивной вентиляции легких не являлась противопоказанием к включению в исследование.

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

### Протокол исследования

Исследование носило проспективный, сравнительный рандомизированный, контролируемый, слепой характер.

Рандомизация больных проводилась в течение первых 12 ч с момента госпитализации в стационар. Больные были случайным методом (непрозрачные запечатанные конверты) разделены на 2 группы:

1. Группа сальбутамола: больные получали ингаляционную терапию 0,1%-ным раствором сальбутама (Вентолин, GlaxoSmithKline) по 2,5 мл (2,5 мг) и 2,0 мл физиологического раствора на 1 ингаляцию (4,5 мл/ингаляция).

2. Группа сальбутамола / ипратропиума: больные получали ингаляционную терапию 0,1%-ным раствором сальбутамола (Вентолин, *GlaxoSmith Kline*) по 2,5 мл (2,5 мг) + 0,025%-ный раствор ипратропиума (Атровент, *Boehringer Ingelheim*) по 2,0 мл (0,5 мг) на ингаляцию (4,5 мл/ингаляция).

Число ингаляций — 5–6 раз в сутки (каждые 4 ч), общая длительность терапии — не менее 7 дней. Кроме бронхорасширяющих препаратов, предусмотренных протоколом исследования, при необходимости разрешалось использование дополнительных ингаляций 0,1%-ным раствором Вентолина по 2,5 мл (2,5 мг), все дополнительные ингаляции подсчитывали в ходе исследования.

Ингаляция активного препарата и плацебо проводилась при помощи небулайзера *Pari LC Plus* (*Pari GmbH, Starnberg*, Германия) и компрессора *Pulmo-Aide* (*DeVilbiss*, США) (фиксированный воздушный поток 6 л/мин) до полного осушения камеры небулайзера (*dry chamber*).

Стандартная терапия во всех группах включала кислород (при  $SpO_2$  менее 92 %), антибиотики (при наличии признаков бронхиальной инфекции), пероральные ГКС (средняя доза преднизолона 30 мг/с), неинвазивную вентиляцию легких (при  $pH < 7,30$  и  $PaCO_2 > 50$  мм рт. ст.). Также допускалось применение инфузионной терапии (физиологический раствор, соли калия, магния) и препаратов, необходимых для

терапии сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и др.).

### Измерения

В ходе исследования проводилась оценка клинических показателей, включая выраженность одышки (исходно, через 1 ч, 4 ч, затем ежедневно), параметров ФВД (исходно, через 1 ч, в 1-й и 7-й дни исследования), газового состава артериальной крови, электролитов и глюкозы (исходно, на 1 и 7-й дни исследования), побочных эффектов терапии (ежедневно). Первичной конечной точкой исследования являлось изменение показателя емкости вдоха в течение первых 7 дней терапии. В качестве вторичных конечных точек рассматривались изменения параметров газообмена, клинических показателей и развитие побочных эффектов.

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой "поток-объем" на спироанализаторе *Flowscreen* (*Erich Jaeger, Wurzburg*, Германия). При анализе спирометрии использовались следующие показатели: ОФВ<sub>1</sub>, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и емкость вдоха (ЕВД). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [31].

Газовый анализ артериальной крови проводился экспресс-методом на автоматическом анализаторе

Таблица 1  
Характеристика пациентов ХОБЛ

Характеристика больных	Сальбутамол	Сальбутамол / ипратропиум	p
Число больных	24	26	
Возраст, лет	67,2 ± 8,6	69,4 ± 7,9	0,350
Пол: м / ж	19 / 5	22 / 4	0,894
BMI, кг/м <sup>2</sup>	24,0 ± 4,4	24,5 ± 4,7	0,700
Длительность заболевания, лет	19,2 ± 4,1	18,9 ± 4,7	0,812
Стаж курения, пачко-лет	48 ± 7	50 ± 11	0,451
Число обострений / год	4,5 ± 1,7	4,8 ± 1,9	0,560
ОФВ <sub>1</sub> , л	0,74 ± 0,27	0,69 ± 0,33	0,562
ОФВ <sub>1</sub> , %	26 ± 10	24 ± 11	0,506
ФЖЕЛ, л	1,36 ± 0,55	1,31 ± 0,47	0,731
ФЖЕЛ, %	46 ± 16	43 ± 16	0,511
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	47,3 ± 4,8	45,5 ± 5,5	0,225
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	54,2 ± 5,1	55,9 ± 6,6	0,316
pH	7,34 ± 0,02	7,33 ± 0,02	0,084
Сопутствующие заболевания:			
сахарный диабет	7	6	0,867
артериальная гипертензия	8	12	0,525
ИБС	15	11	0,252
язвенная болезнь	6	8	0,890
Базисная терапия:			
ингаляционные $\beta_2$ -агонисты	22	25	0,943
ингаляционный ипратропиум	13	16	0,810
ингаляционные стероиды	11	14	0,777
теофиллины	6	8	0,890
кислород	5	16	0,881

Примечание: BMI — индекс массы тела.

Таблица 2  
Показатели ОФВ<sub>1</sub>, ЧДД и ЧСС больных ХОБЛ на протяжении периода исследования

	Исходно	Ч1	Ч4	Д1	Д3	Д7
ОФВ <sub>1</sub> , л (С)	0,74 ± 0,27	0,87 ± 0,34	–	0,90 ± 0,29	0,92 ± 0,37	1,00 ± 0,43
ОФВ <sub>1</sub> , л (С/И)	0,69 ± 0,33	0,90 ± 0,36	–	0,98 ± 0,33	1,05 ± 0,40	1,09 ± 0,54
<i>p</i>	0,086	0,764	–	0,369	0,240	0,520
ЧДД, мин <sup>-1</sup> (С)	25,1 ± 3,0	23,6 ± 3,1	24,1 ± 3,2	22,4 ± 2,8	22,5 ± 2,5	20,8 ± 2,2
ЧДД, мин <sup>-1</sup> (С/И)	25,7 ± 3,3	22,2 ± 3,1	23,0 ± 4,1	23,1 ± 3,4	22,0 ± 3,2	20,6 ± 2,5
<i>p</i>	0,506	0,117	0,298	0,433	0,543	0,766
ЧСС, мин <sup>-1</sup> (С)	105,4 ± 6,7	102,8 ± 5,6	106,6 ± 6,9	103,9 ± 7,7	96,2 ± 9,0	88,8 ± 10,4
ЧСС, мин <sup>-1</sup> (С/И)	108,0 ± 5,3	101,8 ± 7,2	104,2 ± 5,9	100,1 ± 7,0	92,1 ± 9,6	89,0 ± 9,9
<i>p</i>	0,133	0,588	0,191	0,074	0,127	0,945

Примечание: С — группа сальбутамола, С/И — группа сальбутамола / ипратропиума, Ч1 — показатели через 1 ч, Ч4 — показатели через 4 ч, Д1 — показатели через 1 сут, Ч4 — показатели через 4 сут и т. д.

ABL-500 (*Radiometer Copenhagen*, Дания). Забор крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Определение уровня электролитов артериальной крови (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) проводилось при помощи автоматического анализатора ЕМВ-100 (*Radiometer Copenhagen*, Дания).

Клиническое исследование включало оценку одышки, частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД).

Субъективный уровень одышки оценивался пациентом самостоятельно по визуальной аналоговой шкале (VAS, 0–100 мм: 0 мм — нет одышки, 100 мм — максимальная одышка) [32].

### Статистический анализ

Все численные данные представлены как *mean* ± *SD*. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась при помощи непарного *t*-критерия *Student* и критерия *Mann–Whitney U test* (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — при помощи *Fisher's exact test*. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определялись при помощи парного *t*-критерия *Student*. Для оценки различий одноименных показателей между группами был использован тест ANOVA. Различия считались статистически достоверными при *p* < 0,05. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0, StatSoft, Inc.*

### Результаты

В исследование были включены 50 больных с тяжелым обострением ХОБЛ, отвечавших всем критериям включения и исключения, из них 24 больных были рандомизированы в группу терапии сальбутамолом и 26 больных — в группу комбинированной терапии (сальбутамолом / ипратропиумом). По своим исходным клиническим, демографическим и функциональным показателям группы больных были сравнимы между собой (табл. 1).

В основном участниками исследования были мужчины (по 22 в каждой группе) пожилого возраста (средний возраст около 68 лет), имевшие длительный стаж курения (в среднем, 49 пачко-лет). При поступлении в стационар у большинства больных были отмечены выраженная одышка (в среднем, более 60 мм по шкале VAS), тахипноэ (средняя ЧДД около 25 мин<sup>-1</sup>), выраженная бронхиальная обструкция (средний ОФВ<sub>1</sub> около 25 %), умеренная гипоксемия (среднее PaO<sub>2</sub> около 46 мм рт. ст.) и умеренная гиперкапния (среднее PaCO<sub>2</sub> около 55 мм рт. ст.). Большинство больных до обострения заболевания принимали β<sub>2</sub>-агонисты короткого действия (96 %), ипратропиум (60 %), ингаляционные стероиды (50 %). По данным анамнеза, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у больных ХОБЛ, включенных в исследование, были: ишемическая болезнь сердца (52 %), артериальная гипертензия (46 %), сахарный диабет (26 %).

Во время исследования терапию антибактериальными препаратами получали 44 больных (21 в группе сальбутамола и 23 в группе сальбутамола / ипратропиума), кислородотерапию — 39 больных (18 и 21 больных в группах сальбутамола и комбинированной терапии соответственно), неинвазивную вентиляцию легких — 27 больных (15 и 12 больных в группах сальбутамола и сальбутамола / ипратропиума соответственно). Дополнительные ингаляции сальбутамола чаще назначались больным группы монотерапии (5,6 ± 3,5 против 1,3 ± 1,5 ингаляций на одного больного за 7 дней, *p* < 0,01).

До завершения 7-дневного срока терапии из исследования выбыло 2 больных: 1 больной из группы сальбутамола (развитие пневмоторакса и перевод в отделение интенсивной терапии) и 1 больной из группы комбинированной терапии (утяжеление ОДН и назначение инвазивной респираторной поддержки).

В ходе исследования в обеих группах больных отмечалось увеличение показателя ОФВ<sub>1</sub>, но достоверных различий между группами не было (табл. 2). Прирост показателей ФЖЕЛ и ЕВД к концу исследования был также существенным в сравниваемых



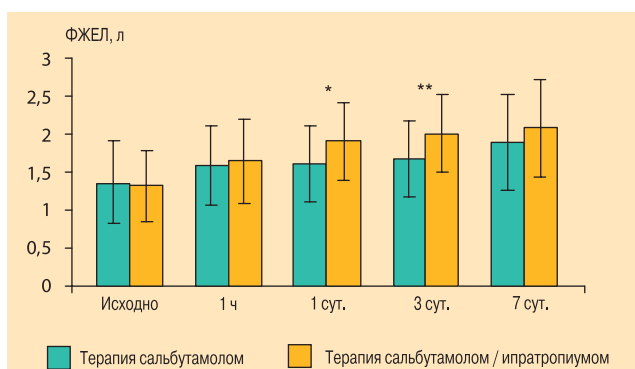


Рис. 1. Изменение показателя ФЖЕЛ у больных с обострением ХОБЛ при терапии салбутамолом и салбутамолом / ипратропиумом

Примечание: \* –  $p = 0,048$ , \*\* –  $p = 0,024$

группах больных ( $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными). Более значимый прирост ФЖЕЛ был у больных, принимавших комбинированную терапию, через 1 сут ( $1,90 \pm 0,51$  л против  $1,61 \pm 0,50$  л,  $p = 0,048$ ) и через 3 сут после начала исследования ( $2,00 \pm 0,51$  л против  $1,67 \pm 0,49$  л,  $p = 0,024$ ) (рис. 1). Также у пациентов группы салбутамола / ипратропиума наблюдалась более выраженная положительная динамика параметра  $E_{вд}$  через 1 сут ( $1,67 \pm 0,39$  л против  $1,38 \pm 0,37$  л,  $p = 0,010$ ) и через 3 сут после начала исследования ( $1,77 \pm 0,51$  л против  $1,44 \pm 0,40$  л,  $p = 0,015$ ) (рис. 2).

В обеих группах больных к 7-му дню исследования наблюдались достоверный прирост  $PaO_2$  и рН ( $p < 0,01$  по сравнению с исходными данными), снижение  $PaCO_2$  ( $p < 0,01$  по сравнению с исходными

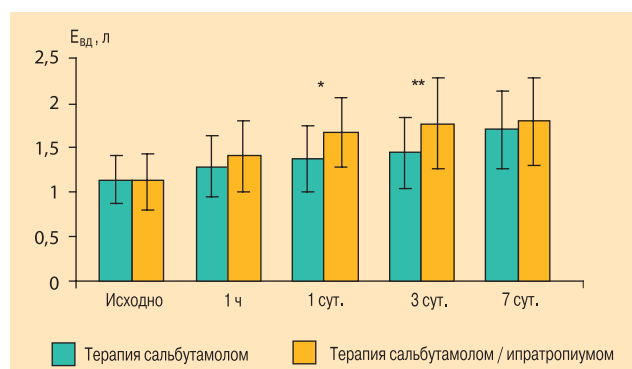


Рис. 2. Изменение показателя  $E_{вд}$  у больных с обострением ХОБЛ при терапии салбутамолом и салбутамолом / ипратропиумом

Примечание: \* –  $p = 0,010$ , \*\* –  $p = 0,015$

данными) (табл. 3). Различия между группами больных по показателям газообмена не выявлены, за исключением  $PaO_2$  через 1 сут терапии: в группе терапии салбутамолом / ипратропиумом значения были более высокие ( $57,1 \pm 5,4$  мм рт. ст. против  $53,7 \pm 4,4$  мм рт. ст.,  $p = 0,019$ ). Достоверные изменения со стороны электролитов сыворотки крови ( $Na^+$  и  $K^+$ ) не отмечены (табл. 3).

Снижение выраженности одышки, оцененной по шкале VAS, наблюдалось у больных ХОБЛ обеих сравниваемых групп (рис. 3). Более значимое уменьшение одышки отмечено у больных, получавших комбинированную терапию, через 1 сут исследования ( $32 \pm 13$  мм против  $42 \pm 15$  мм,  $p = 0,019$ ) и через 3 сут терапии ( $26 \pm 11$  мм против  $33 \pm 13$  мм,  $p = 0,045$ ) (рис. 3). В ходе терапии в обеих группах наблюдалось снижение тахипноэ ( $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными) и тахикардии ( $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными), достоверные межгрупповые различия не обнаружены (табл. 2).

Побочные эффекты, наблюдавшиеся у больных ХОБЛ во время исследования, представлены в табл. 4. Терапия ингаляционными бронходилататорами хорошо переносилась пациентами. Наиболее частыми побочными явлениями были сердцебиение, тремор, головная боль, сухость во рту (табл. 4).

**Таблица 3**  
Показатели газового состава артериальной крови и электролитов больных ХОБЛ на протяжении периода исследования

Параметр	Салбутамолом	Салбутамолом / ипратропиум	p
<b><math>PaO_2</math>, мм рт. ст.</b>			
исходно	47,3 ± 4,8	45,5 ± 5,5	0,225
1-й день	53,7 ± 4,4	57,1 ± 5,4	0,019
7-й день	60,1 ± 6,4	63,5 ± 6,9	0,078
<b><math>PaCO_2</math>, мм рт. ст.</b>			
исходно	54,2 ± 5,1	55,9 ± 6,6	0,316
1-й день	50,3 ± 6,3	48,9 ± 5,8	0,417
7-й день	46,5 ± 6,1	44,9 ± 5,0	0,314
<b>рН</b>			
исходно	7,34 ± 0,02	7,33 ± 0,02	0,084
1-й день	7,36 ± 0,03	7,37 ± 0,03	0,245
7-й день	7,39 ± 0,03	7,40 ± 0,03	0,245
<b><math>K^+</math>, ммоль/л</b>			
исходно	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,3	0,246
1-й день	3,9 ± 0,2	4,0 ± 0,3	0,176
7-й день	4,0 ± 0,3	4,1 ± 0,3	0,245
<b><math>Na^+</math>, ммоль/л</b>			
исходно	135,5 ± 3,6	136,0 ± 3,5	0,621
1-й день	137,3 ± 4,0	138,5 ± 3,9	0,288
7-й день	138,4 ± 4,3	137,0 ± 3,7	0,222

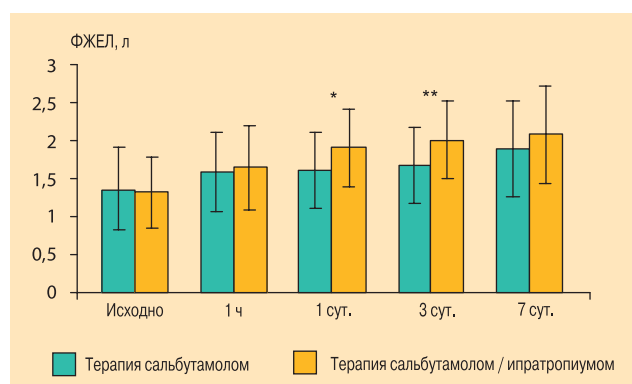


Рис. 3. Изменение диспноэ (VAS) у больных с обострением ХОБЛ при терапии салбутамолом и салбутамолом / ипратропиумом

Примечание: \* –  $p = 0,019$ , \*\* –  $p = 0,045$ .



**Теперь в льготном  
перечне ДЛО!**

### Возможность применения у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией



Регистрационный номер: П № 013312/01-2001  
Состав: одна таблеточная доза содержит действующего вещества: ипротропиума бромид – 20 мг, фенотерола гидробромид – 30 мг.

На правах рекламы





**Таблица 4**  
**Побочные эффекты препаратов**

Эффекты	Сальбутамол	Сальбутамол / ипратропиум	p
Сердцебиение	6 (25 %)	7 (27 %)	0,867
Тремор	4 (17 %)	4 (15 %)	0,793
Головная боль	6 (25 %)	4 (15 %)	0,620
Сухость во рту	5 (21 %)	6 (23 %)	0,881
Кашель	2 (8 %)	1 (4 %)	0,602
Изжога	2 (8 %)	–	0,225
Тошнота	–	1 (4 %)	1,000
Повышение артериального давления	1 (4 %)	–	0,480

При сравнении побочных эффектов между группами больных достоверных различий обнаружено не было. Ни в одном случае развитие побочных эффектов не препятствовало дальнейшему проведению ингаляционной терапии. Во время исследования не были отмечены значимые изменения ЭКГ и биохимических показателей крови.

## Обсуждение

Проведенное нами рандомизированное контролируемое исследование показало, что у больных с тяжелым обострением ХОБЛ ингаляционная комбинированная терапия  $\beta_2$ -агонистом / ипратропиумом более эффективна, чем монотерапия  $\beta_2$ -агонистом. У больных, получавших терапию сальбутамолом / ипратропиумом, наблюдалась более быстрая динамика клинических симптомов и функциональных показателей, при этом одновременное назначение двух бронходилататоров не сопровождалось увеличением числа нежелательных явлений.

Преимуществами комбинированной ингаляционной терапии являются: влияние препаратов на различные отделы бронхов (антихолинергических препаратов — преимущественно на проксимальные,  $\beta_2$ -агонистов — на дистальные), аддитивное действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов), различный временной профиль действия препаратов (более быстрое начало у  $\beta_2$ -агонистов, более длительное действие антихолинергических препаратов), меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого из препаратов по сравнению с дозами препарата в виде монотерапии для достижения того же эффекта) [33, 34].

Место комбинированной терапии  $\beta_2$ -агонистом / ипратропиумом при ведении больного с обострением ХОБЛ на протяжении многих лет является предметом дискуссий [35]. Многие эксперты рассматривают комбинированную терапию как оптимальную стратегию ведения обострения ХОБЛ [36], особенно при лечении больных ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью [37]. Ряд исследований подтверждает обоснованность данного подхода [22, 23]. С другой стороны, несколько других исследований и метаанализ не выявили преимуществ терапии

$\beta_2$ -агонистом / ипратропиумом перед монотерапией данными препаратами [24–29].

При детальном анализе проведенных РКИ, посвященных проблеме эффективности комбинированной терапии при обострении ХОБЛ, оказалось, что длительность большинства исследований колебалась от 60 до 180 мин, что явно недостаточно для оценки эффективности комбинированной терапии [23–25, 28]. Во-вторых, в проведенных РКИ изучались различные  $\beta_2$ -агонисты, в том числе и те, которые в настоящее время уже не используются (метапратеренол, изоэтарин) [13, 22]. В третьих, дозы  $\beta_2$ -агонистов в данных исследованиях часто отличались от традиционно рекомендуемых при обострении ХОБЛ: например, однократные дозы небулизированного сальбутамол в разных исследованиях варьировали от 0,5 мг до 10 мг [25, 26]. В-четвертых, в некоторые РКИ, кроме больных ХОБЛ, были также включены больные с обострением БА [25, 26]. И, наконец, в проведенных РКИ, за некоторыми исключениями [23], в основном принимали участие больные с легкими / умеренными обострениями ХОБЛ, в то время как данных об эффективности комбинированной терапии при тяжелом обострении ХОБЛ относительно немного.

Преимущество комбинированной терапии при обострении ХОБЛ показано в работе *Fernandez et al.*: комбинация фенотерола и ипратропиума у пациентов ХОБЛ с ОДН, получающих респираторную поддержку, оказалась значительно эффективнее по влиянию на показатели механики дыхания (уровни давления в дыхательных путях, "внутреннее" положительное давление в дыхательных путях, инспираторное сопротивление), чем монотерапия ипратропиумом ( $p < 0,05$ ) [22].

В исследовании *Shrestha et al.* проводилось сравнение монотерапии  $\beta_2$ -агонистом изоэтаринином и комбинации изоэтарина / ипратропиума у 25 больных с обострением ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 40 %) в условиях отделения неотложной помощи. В конце исследования различий между группами терапии по показателям ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ выявлено не было, однако комбинированная терапия позволила сократить время пребывания больных в отделении по сравнению с больными, которым назначали только  $\beta_2$ -агонист ( $p < 0,05$ ) [23].

В исследовании *Rebuck et al.* был включен 51 больной с обострением ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 70 %), поступивший в отделение неотложной помощи. Все пациенты были разделены на 3 группы терапии: получали либо монотерапию фенотеролом, либо монотерапию ипратропиумом, либо комбинированную терапию, включавшую оба бронходилататора [24]. Через 90 мин после ингаляции повышение ОФВ<sub>1</sub> во всех трех группах было практически одинаковым.

В РКИ *O'Driscoll et al.* участвовали 47 больных с обострением ХОБЛ, 21 больной получал небулайзерную терапию сальбутамолом и 26 больных — терапию сальбутамолом и ипратропиумом, через 60 мин про-

водилась оценка функциональных показателей [25]. В конце исследования не было отмечено достоверных различий по приросту ПСВ в группах монотерапии сальбутамолом и комбинированной терапии.

В самом длительном на сегодня 14-дневном РКИ *Moayyedi et al.*, включавшем 62 госпитализированных больных ХОБЛ (средний ОФВ<sub>1</sub> 0,78 л), также не было показано преимуществ комбинации небулизированной терапии сальбутамолом 5 мг и ипратропиумом 0,5 мг 4 раза/с по сравнению с монотерапией сальбутамолом 5 мг 4 раза/с [27]. В двух сравниваемых группах больных оказались сходными: длительность госпитализации (10,5 дня в группе сальбутамола и 11,8 дня в группе комбинированной терапии), длительность небулайзерной терапии (8,5 и 8,2 дня соответственно), динамика субъективного улучшения и функциональных показателей. Данное исследование, пожалуй, наиболее близко современным подходам ингаляционной терапии при обострении ХОБЛ.

Различия результатов, полученные в работе *Moayyedi et al.* и в нашем исследовании, можно объяснить разной тяжестью больных ХОБЛ и разными методами оценки эффективности бронхорасширяющей терапии. Пациенты, принявшие участие в нашем исследовании, имели более тяжелое обострение ХОБЛ: у большинства больных наблюдались гипоксемия (среднее РаО<sub>2</sub> ~ 46 мм рт. ст.) и гиперкапния (среднее РаСО<sub>2</sub> ~ 55 мм рт. ст.), 78 % больных получали терапию кислородом, 54 % — неинвазивную вентиляцию легких. Метод оценки одышки в исследовании *Moayyedi et al.* не был стандартизованным в отличие от использованного нами (VAS), кроме того, функциональная оценка больных базировалась в основном на изучении параметра ОФВ<sub>1</sub>, и не принимались в расчет показатели, отражающие легочную гиперинфляцию, например ЕВД, как в нашем исследовании.

В нескольких недавно проведенных исследованиях было показано, что определяющее значение в усилении одышки при обострении ХОБЛ играет изменение легочных объемов [38–40]. Были представлены данные о динамических изменениях одышки и функциональных параметров при ведении больных ХОБЛ на протяжении 7–60 дней с начала обострения. Оказалось, что по мере разрешения обострения ХОБЛ и уменьшения одышки показатели бронхиальной обструкции (классический параметр — ОФВ<sub>1</sub>) меняются незначительно, а основные изменения затрагивают показатели, характеризующие легочные объемы: происходит повышение ЕВД в среднем на 300–420 мл, что отражает уменьшение легочной гиперинфляции. Интересно отметить, что в нашем исследовании достоверные межгрупповые различия по одышке были выявлены именно в тех временных точках, когда были отмечены значимые отличия между пациентами по параметрам ФЖЕЛ и ЕВД (через 1 и 3 сут терапии).

Особого внимания заслуживает обсуждение правильного выбора доз ингаляционных препаратов. В известных РКИ разовые дозы небулизированного

сальбутамола различались в несколько раз [25, 26]. Возможно, что отсутствие аддитивного эффекта  $\beta_2$ -агонистов и ипратропиума, показанное в нескольких РКИ, является следствием использования очень высоких доз  $\beta_2$ -агонистов (до 10 мг!) [25], которые, безусловно, сопряжены с повышенным риском нежелательных эффектов [41].

В недавно проведенном исследовании *Nair et al.* было показано, что при обострении ХОБЛ доза сальбутамола 2,5 мг по своему бронхорасширяющему эффекту не уступает дозе препарата 5 мг, но сопровождается меньшим числом побочных эффектов [42]. Оптимальная доза ипратропиума при использовании небулайзера у больных ХОБЛ составляет 0,4–0,5 мг, дальнейшее ее повышение не приводит к дополнительному бронхорасширяющему эффекту [43, 44]. Таким образом, выбранные нами дозы ингаляционных препаратов можно считать обоснованными и достаточно эффективными.

В некоторых исследованиях, посвященных комбинированной терапии при обострении ХОБЛ, было высказано опасение (но не подтверждено никакими данными!) об увеличении риска развития побочных реакций при одновременном использовании двух бронхорасширяющих препаратов [27]. Наиболее частыми осложнениями терапии  $\beta_2$ -агонистами являются мышечный тремор, тахикардия, гипокалиемия и гипоксемия [13]. Основным механизмом нарастания гипоксемии является  $\beta_2$ -индуцированная легочная вазодилатация, в том числе и в регионах с низкой вентиляцией, что приводит к дальнейшему ухудшению вентиляционно-перфузионных соотношений [45]. При использовании обычных доз ипратропиума наиболее частыми побочными эффектами являются металлический привкус и сухость во рту, реже тремор и очень редко — задержка мочеиспускания. В отличие от  $\beta_2$ -агонистов ипратропиум у больных ХОБЛ не вызывает гипокалиемию и не усугубляет гипоксемию [45], а в некоторых исследованиях даже показано, что у больных с обострением ХОБЛ терапия ипратропиумом сопровождается повышением показателя РаО<sub>2</sub> [13]. Высокий безопасный профиль антихолинергических препаратов позволяет назначать их при обострении даже больным с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [46]. Необходимо отметить, что повышенный риск развития побочных эффектов при использовании комбинации  $\beta_2$ -агонист / ипратропиум по сравнению с монотерапией  $\beta_2$ -агонистом не был продемонстрирован ни в одном из известных РКИ, включая и проведенное нами исследование.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие выводы: у больных с тяжелым обострением ХОБЛ ингаляционная терапия комбинацией  $\beta_2$ -агониста / ипратропиума может рассматриваться как терапия выбора, так как приводит к более быстрому улучшению функциональных показателей и одышки, а по числу побочных эффектов не отличается от монотерапии  $\beta_2$ -агонистами.



## 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. Last updated 2005. [www.goldcopd.org/](http://www.goldcopd.org/).
- 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.
- 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.
- 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.
- Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2006; 121: 1449–1455.
- 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.
- 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.
- O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61: 354–361.
- Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations: management. *Thorax* 2006; 61: 535–544.
- Duffy N., Walker P., Diamante F. et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 713–717.
- Brown CD, McCrory D, White J. Inhaled short-acting beta<sub>2</sub>-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001, Issue 1. Art. No.: CD002984. DOI: 10.1002/14651858.CD002984.
- Cuvelier A., Muir J.F., pour le groupe multicentrique. Apport de la nebulisation dans les exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives: place des anticholinergiques. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1998; 17 (suppl. 2): 48–51.
- Karpel J.P., Pesin J., Greenberg D., Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98: 835–839.
- Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. М.; 2004. 1–64.
- O'Donnell, Aaron S., Bourbeau J. et al. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society DE recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2004; 11 (suppl. B): 7B–59B.
- Russi E.W., Leuenberger Ph., Brandli O. et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines Official Guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Swiss. Med. Wkly* 2002; 132: 67–78.
- Bellamy D., Bouchard J., Henrichsen S. et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) guidelines: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15: 48–57.
- McKenzie D.K., Frith P.A., Burdon J.G.W., Town G.I. The COPDX plan: Australian and New Zealand guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease 2003. *Med. J. Aust.* 2003; 178 (6, suppl. 17): S1–S40.
- Laitinen L.A., Koskela K. and expert advisory group. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: Finnish national guidelines for prevention and treatment 1998–2007. *Respir. Med.* 1999; 93: 297–332.
- COPD Guideline Working Group of the South African Thoracic Society. Guideline for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): 2004 Revision. *S. Afr. Med. J.* 2004; 94: 559–575.
- Societe de Pneumologie de Langue Francaise. Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Prise en charge a l'etat stable. *Bronchodilatateurs. Rev. Mal. Respir.* 2003; 20: 4S32–4S35.
- Fernandez A., Munoz J., Calle B. et al. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Int. Care Med.* 1994; 20: 199–202.
- Shrestha M., O'Brien T., Haddoux R. et al. Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation with the addition of ipratropium bromide to  $\beta$ -agonist therapy. *Ann. Emerg. Med.* 1991; 20: 1206–1209.
- Rebuck A.S., Chapman K.R., Abboud R. et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airway disease in the emergency room. *Am. J. Med.* 1987; 82: 59–64.
- 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.
- Patrick D.M., Dales R.E., Stark R.M. et al. Severe exacerbations of COPD and asthma. *Chest* 1990; 98: 295–297.
- Moayyedi P., Congleton J., Page R.L. et al. Comparison of nebulized salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 834–837.
- Koutsogiannis Z., Kelly A.-M. Does high dose ipratropium bromide added to salbutamol improve pulmonary function for patients with chronic obstructive airways disease in the emergency department? *Aust. N. Z. Med. J.* 2000; 30: 41–47.
- McCrory D.C., Brown C.D. Anticholinergic bronchodilators versus beta<sub>2</sub>-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; Issue 1. Art. No.: CD003900. DOI: 10.1002/14651858.CD003900.
- Celli B.R., MacNee W., and 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.
- 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.
- Gift A.G. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab. Nurs.* 1989; 14: 313–325.

33. *Campbell S.* For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 156–160.
34. *Авдеев С.Н.* Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9): 478–485.
35. *Demirkan K., Kuhl D., Headley A.S., Self T.* Can we justify ipratropium therapy as initial management of acute exacerbations of COPD? *Pharmacotherapy* 1999; 19: 838–843.
36. *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.
37. *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.
38. *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.
39. *Stevenson N.J., Walker P.P., Costello R.W. et al.* Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1510–1516.
40. *Nuralieva G., Avdeev S., Chuchalin A.* Time course and recovery of respiratory muscles strength in acute exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (suppl. 49): abstr. 2341.
41. *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.* Franklin Scientific Publications, London, 1993; 145–154.
42. *Nair S, Thomas E, Pearson SB, Henry MT.* A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2005; 128: 48–54.
43. *Jenkins CR, Chow CM, Fisher BL, Marlin GE.* Comparison of ipratropium bromide and salbutamol by aerosolized solution. *Aust. N. Z. J. Med.* 1981; 11: 513–516.
44. *Gross N.J., Petty T.L., Friedman M. et al.* Dose response to ipratropium as a nebulised solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1188–1191.
45. *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.
46. *Centanni S., Santus P., Casanova F. et al.* Bronchodilating effect of oxitropium bromide in heart disease patients with exacerbations of COPD: double-blind, randomized, controlled study. *Respir. Med.* 2002; 96: 137–141.

Поступила 29.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-036.12-085.234.032.23