

С.Н.Авдеев

## РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ $\beta_2$ -АГОНИСТОВ И АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний человека, которое поражает около 2–12% населения популяции [20]. В нашей стране БА страдают около 7 млн человек [3].

Задачами терапии БА является достижение [20]:

- минимального проявления симптомов заболевания,
- поддержания нормальных или наилучших функциональных легочных показателей,
- поддержания обычного уровня активности (включая упражнения и прочие физические нагрузки),
- предотвращения повторных обострений и сведения к минимуму потребности в экстренных госпитализациях,
- обеспечения оптимальной фармакотерапии при минимальном количестве побочных эффектов или полном их отсутствии.

Все лекарственные средства (ЛС), используемые для лечения БА, можно разделить на 2 класса: 1) препараты, облегчающие симптомы (купирующие или симптоматические) и 2) препараты для длительной превентивной терапии (контролирующие течение заболевания) [20]. Учитывая воспалительную природу заболевания, ингаляционные глюкокортикостероиды рассматриваются как основная (базисная) терапия.

К облегчающим ЛС относят бронхорасширяющие препараты, к которым принадлежат 3 основных класса ЛС:  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, антихолинергические препараты и теofilлины. Основными симптоматическими ЛС при БА являются  $\beta_2$ -агонисты — салбутамол (Вентолин®), фенотерол (Беротек Н®), тербуталин (Бриканил®), достоинством данных ЛС является быстрый и выраженный бронхорасширяющий эффект. Реже используются антихолинергические ЛС (в настоящее время в России применяется только один ингаляционный препарат — ипратропиума бромид (Атровент®)).

В определенных ситуациях у больных БА используют комбинированную терапию (ипратропиум +  $\beta_2$ -агонист) либо в виде фиксированных комбинаций,

либо в виде комбинации отдельных препаратов (например, Вентолин® + Атровент®). К фиксированным комбинированным препаратам ипратропиума с  $\beta_2$ -агонистами ("два в одном") относятся: ипратропиум/фенотерол (Беродуал®) и ипратропиум/салбутамол (Комбивент®) (в настоящее время в России не используется).

### Обоснование использования комбинированной терапии

Преимуществами комбинированной терапии являются [40]:

- аддитивное действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов),
- влияние препаратов на различные отделы бронхов (антихолинергические препараты — преимущественно на проксимальные,  $\beta_2$ -агонисты — на дистальные),
- различная продолжительность действия (более быстрое начало у  $\beta_2$ -агонистов, более пролонгированное действие у антихолинергических препаратов),
- меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого из препаратов по сравнению с дозами препарата в виде монотерапии для достижения того же эффекта),
- больший комплайенс к терапии, лучшее соотношение стоимость/эффективность (для фиксированных комбинаций).

### Различные механизмы действия препаратов

Использование комбинации ипратропиума с  $\beta_2$ -агонистами при БА может приводить к большему бронхорасширяющему эффекту по сравнению с монотерапией  $\beta_2$ -агонистами [30]. Действие  $\beta_2$ -агонистов реализуется путем стимуляции  $\beta_2$ -рецепторов, что ведет к активации аденилатциклазы, повышению внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата, активации протеинкиназ А и G, фосфорилированию не-



которых внутриклеточных белков и в конечном итоге к ослаблению гладкой мускулатуры бронхов и повышению бронхиальной проходимости [4].

Парасимпатическая нервная система играет важную роль в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Различные внешние стимулы посредством активации ирритантных рецепторов и свободных окончаний С-волокон могут вызывать рефлекторное повышение активности парасимпатической нервной системы. Активация  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторов вызывает бронхоконстрикцию и стимулирует секрецию трахеобронхиальных желез, а стимуляция  $M_2$ -рецепторов приводит к подавлению высвобождения ацетилхолина из холинергических волокон и ограничивает бронхоконстрикторный эффект парасимпатической стимуляции [1]. Существуют данные, что у больных с БА некоторые вирусные инфекции (парагрипп, грипп), свободные радикалы (озон) и продукты секреции эозинофилов могут селективно повреждать  $M_2$ -рецепторы и приводить к повышению вагусного тонуса и бронхоконстрикции [21].

Регулярное использование  $\beta_2$ -агонистов может привести к снижению контроля течения БА и повышению гиперреактивности дыхательных путей к прямым и непрямым провоцирующим стимулам, включая аллергены, физическую нагрузку и метахолин. Длительный прием ипратропиума обеспечивает стабильный бронхолитический эффект, при этом в отличие от  $\beta_2$ -агонистов не наблюдается развития тахифилаксии или десенситизации рецепторов [41]. Более того, получены экспериментальные данные о том, что во время длительного приема ипратропиума плотность мускариновых рецепторов в бронхах и легких может даже увеличиваться [57].

## Влияние препаратов на различные отделы бронхов

В дыхательных путях человека мускариновые рецепторы имеют наибольшую плотность на уровне крупных бронхов, в то время как  $\beta$ -адренергические рецепторы расположены более дистально. В ряде исследований было показано, что антихолинергические препараты приводят к преимущественной дилатации центральных бронхов, а  $\beta_2$ -агонисты — периферических дыхательных путей [56]. Эти данные были подтверждены в исследовании *Ohrui и соавт.* [34], использовавшими для оценки центрального и периферического сопротивления дыхательных путей метод внутробронхиальной катетеризации. Оказалось, что и атропин, и фенотерол значительно уменьшают общее легочное сопротивление (на 41,0 и 40,8% соответственно), однако атропин больше снижал центральное, чем периферическое сопротивление (снижение на 55,6 и 28,6% соответственно), а эффект фенотерола, наоборот, был более выражен в периферических и менее в центральных дыхательных путях (снижение сопротивления на 52,7 и 30,0% соответственно). Таким образом, можно ожидать, что комбинация препаратов приведет к большему снижению сопротивления всех отделов дыхательных путей по сравнению с каждым из препаратов в отдельности.

## Различная продолжительность действия

Важным преимуществом  $\beta_2$ -агонистов является быстрый бронхорасширяющий эффект (начало действия через 3–5 мин, максимальное действие достигается через 10–15 минут, длительность действия

Таблица

Свойства  $\beta_2$ -агонистов, ипратропиума и комбинированных препаратов

Препарат	Разовая доза (ДАИ), мкг	Разовая доза (небулайзер), мг	Начало действия, мин	Пик действия, мин	Длительность действия, ч
Сальбутамол (Вентолин®)	100	2,5	5–15	30–60	4–6
Фенотерол (Беротек®)	100	1,0	5–15	30–60	4–6
Ипратропиум (Атровент®)	20	0,5 (2 мл)	5–30	60–120	4–8
Фенотерол/ипратропиум (Беродуал®)	50/20	1,0/0,5 (2 мл)	5–15	30–60	6–8
Сальбутамол/ипратропиум* (Комбивент®)	120/20	3,0/0,5 (2,5 мл)	5–15	30–60	6–8

Примечание. ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; \* Комбивент® в России не используется.



варьирует от 3 до 6 ч) [20]. Ипратропиум обладает более длительным действием, чем симпатомиметики (общая продолжительность действия составляет около 4–8 ч, начало действия наблюдается уже через 15 мин, а пик действия наступает через 1,5 ч) [21]. Таким образом, достоинством комбинации препаратов является быстрота наступления эффекта и продолжительность данного эффекта (см. таблицу).

### Меньшее число побочных эффектов

Все используемые в настоящее время  $\beta_2$ -агонисты относятся к классу селективных препаратов (т.е. связываются преимущественно с  $\beta_2$ -рецепторами), такое свойство ЛС значительно уменьшает (но не устраняет!) риск развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией  $\beta_1$ -рецепторов (тахикардия, тремор, гипокалиемия и др.).

Ипратропиум относится к четвертичным аммониевым соединениям, т.е. в отличие от атропина не растворим в липидах, не абсорбируется со слизистых дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [8]. Поэтому ипратропиум не вызывает системных побочных эффектов, присущих атропину (тахикардия, приливы, задержка мочи, реакция зрачка). При использовании обычных доз ипратропиума наиболее частыми побочными эффектами являются металлический привкус и сухость во рту. В отличие от  $\beta_2$ -агонистов антихолинергические препараты не вызывают гипоксемии и снижения уровня калия в крови [24]. Терапия комбинированными препаратами позволяет значительно уменьшить дозу  $\beta_2$ -агонистов и таким образом снизить потенциал развития побочных реакций.

### Большой комплаенс к терапии

Важнейшими условиями успешной терапии заболевания являются не только свойства ЛС или способ его доставки, но и комплаенс (приверженность) больных к терапии [8]. У больных, принимающих ингаляционную терапию, к наиболее значимым детерминантам комплаенса к терапии относятся такие факторы, как число ЛС, кратность приема ЛС, длительность терапии [50]. Использование фиксированных комбинаций препаратов ("два в одном") позволяет значительно улучшить комплаенс больных к терапии, а следовательно и эффективность терапии [15]. В исследовании *Chrischilles и соавт.* [14], включавшем 1086 больных с обструктивными заболеваниями легких, терапия фиксированной комбинацией сальбутамола и ипратропиума отличалась от той же терапии с помощью отдельных ингаляторов не только повышением комплаенса больных (отношение шансов — ОШ: 1,77, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,46–2,14), но значительным уменьшением поступления больных в стационар (относительный риск: 0,58, 95% ДИ: 0,36–0,94), снижением ежемесячных затрат на лечение ( $p=0,015$ ) и мень-

шей длительностью нахождения больных в стационаре (2,05 дня против 4,61 дня,  $p=0,040$ ).

### Комбинированные препараты при хронической бронхиальной астме

Как уже подчеркивалось, при стабильной БА основными облегчающими ЛС являются  $\beta_2$ -агонисты. Однако у некоторых больных БА (у пожилых, с сердечно-сосудистыми заболеваниями) достижение адекватной дозы  $\beta_2$ -агонистов для контроля симптомов БА может оказаться невозможным из-за побочных эффектов. В этих ситуациях особое значение приобретает терапия комбинированными препаратами, так как является более безопасной по сравнению с монотерапией высокими дозами  $\beta_2$ -агонистов. Кроме того, у определенных групп больных БА терапия  $\beta_2$ -агонистами может оказаться менее эффективной, чем терапия ипратропиумом, и тогда опять прибегают к терапии комбинированными препаратами.

Более выраженный и более длительный эффект беродуала по сравнению с сальбутамолом или фенотеролом у больных с БА был продемонстрирован в ряде рандомизированных контролируемых исследований [16,30,49]. В других исследованиях стандартные дозы беродуала и  $\beta_2$ -агонистов давали сходный бронхорасширяющий эффект, но при этом число неблагоприятных эффектов на фоне терапии беродуалом было меньше по сравнению с монотерапией  $\beta_2$ -агонистами [9,36].

Даже при использовании высокоселективных  $\beta_2$ -агонистов существует риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций (тахикардия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, повышение систолического и снижение диастолического артериального давления, удлинение интервала  $Q-T$ ), что связано с тем, что в основе сердечно-сосудистых эффектов лежит стимуляция не только  $\beta_1$ -, но и  $\beta_2$ -адренорецепторов (в миокарде человека соотношение  $\beta_1/\beta_2$ -адренорецепторов составляет 65/35% для предсердий и 75/25% для желудочков) [10]. Развитие данных реакций является крайне нежелательным при терапии больных БА с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца — ИБС, аритмии), поэтому у этой категории больных препаратами выбора являются либо ипратропиум, либо комбинация низких доз  $\beta_2$ -агонистов с ипратропиумом [32]. Безопасность терапии беродуалом и ипратропиумом была подтверждена в исследовании *О.Цветковой и соавт.* [2] у пожилых больных (средний возраст  $61 \pm 9$  лет) с обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ИБС.

Применение антихолинергических препаратов может быть обоснованным при ночной астме, при кашлевом варианте БА, при БА у людей пожилого возраста и при астме, индуцированной атмосферными поллистантами и химическими ирритантами.

Предпосылками для включения антихолинергических препаратов в схему терапии ночной БА являет-



ся повышение вагусного тонуса в ночное время [31]. В рандомизированном двойном слепом перекрестном контролируемом исследовании *Catterall и соавт.* [13] было показано, что небулизированный ипратропиум в дозе 1 мг достоверно улучшает ночные показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ), хотя и не предотвращает ночные "провалы" ПСВ (снижение на  $103 \pm 23$  и  $86 \pm 17$  л/мин после приема плацебо и ипратропиума соответственно). Эффективность беродуала при терапии ночной астмы у молодых больных (19–35 лет) была показана в исследовании *Wolstenholme и соавт.* [55]: к концу 2-й недели терапии беродуал уменьшил число ночных "провалов" и снизил выраженность ночных симптомов (кашля, эпизодов свистящего дыхания и одышки).

Больные БА старшего возраста могут лучше отвечать на ипратропиум по сравнению с более молодыми пациентами [51]. Возможным объяснением является тот факт, что число мускариновых рецепторов в отличие от адренорецепторов не меняется с возрастом. В исследовании *Van Schayck и соавт.* [52] среди больных БА больший ответ на ипратропиум 80 мкг по сравнению с салбутамолом 400 мкг наблюдался у больных старше 60 лет без признаков атопии и аллергического анамнеза (рис.1). В другом исследовании также было показано, что больные с эндогенной БА и длительным стажем заболевания могут лучше реагировать на антихолинергические препараты по сравнению с пациентами с атопической астмой [23].

Назначение комбинированных препаратов может быть обосновано у больных БА в тех случаях, когда кашель является ведущим симптомом заболевания (у курильщиков или при кашлевом варианте БА). В основе кашля у больных БА лежит стимуляция окончаний свободных С-волокон и ирритантных рецепторов бронхов, однако природа стимулов, вызывающих кашель, отлична от тех, что вызывают бронхоконстрикцию [17]. Кроме того, известно, что кашель не всегда тесно связан с бронхоконстрикцией [45], поэтому иногда даже при достижении оптимальных функциональных показателей возможна персистенция каш-

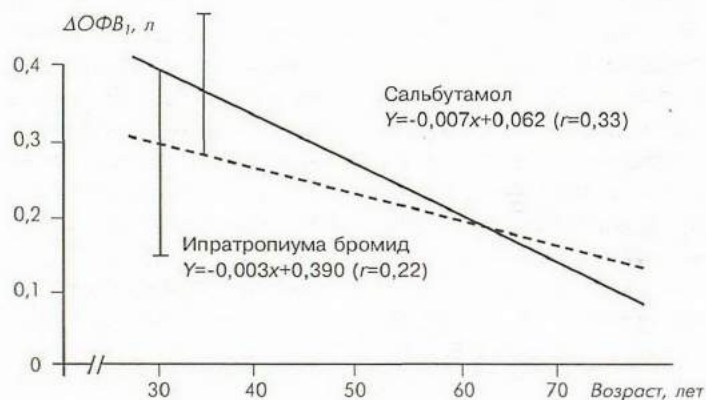


Рис.1. Зависимость бронхорасширяющего эффекта ипратропиума и салбутамола от возраста больных бронхиальной астмой [52].

левого синдрома. В рандомизированном контролируемом исследовании *Lowry и соавт.* [29] было показано, что комбинированная терапия (ипратропиум и фенотерол) у больных БА с индуцированным кашлем дает больший противокашлевый эффект, по сравнению с монотерапией антихолинергическими препаратами (ипратропиум или окситропиум).

Доказана протективная роль антихолинергических препаратов против бронхоконстрикции, индуцированной такими субстанциями, как оксид серы, озон, дымы, сигаретный дым [21]. Эффективность антихолинергических препаратов в данной ситуации связана с дисфункцией  $M_2$ -рецепторов и как следствие с повышенным вагусным тонусом [7]. В популяционном когортном исследовании *Sunyer и соавт.* [48], проводившемся в течение 14 лет, была выявлена зависимость между летальностью больных с БА и уровнем атмосферных поллютантов — диоксидом азота (ОШ: 1,50, 95%ДИ: 1,09–2,64) и озоном (ОШ: 1,90, 95%ДИ: 1,09–3,30). Таким образом, включение в схему терапии ипратропиума, обладающего протективным эффектом против поллютантов, имеет потенциал уменьшения числа обострений, а, возможно, и летальности у больных БА.

#### Комбинированные препараты при обострении бронхиальной астмы

Антихолинергические препараты не являются препаратами первой линии при терапии обострения БА, их эффективность уступает симпатомиметикам [12], однако в ряде случаев использование их комбинации с  $\beta_2$ -агонистами может быть эффективно у больных, рефрактерных к монотерапии  $\beta_2$ -агонистами. Предпосылкой использования антихолинергических препаратов при обострении БА является повышение вагусного тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей, который не может быть разрешен при терапии симпатомиметиками.

Комбинированная терапия при обострении БА приводит к большему бронхорасширяющему эффекту по сравнению с монотерапией [12,19,27,28,33] и может значительно продлить длительность данного эффекта [22]. В некоторых проведенных исследованиях также было показано, что достоинством комбинированной терапии при обострении БА является более безопасный клинический профиль по сравнению с монотерапией высокими дозами  $\beta_2$ -агонистов [39].

Однако существуют разногласия в определении преимуществ комбинированной терапии при обострении БА: положительный эффект такой терапии не наблюдался в некоторых исследованиях, в том числе и в рандомизированных контролируемых исследованиях [18,25,47,54]. Данные противоречия связаны в основном с тем, что в большинстве исследований проводилось сравнение однократных доз препаратов в течение относительно короткого отрезка времени, а кроме того в испытания включались больные с различной тяжестью обострения БА.



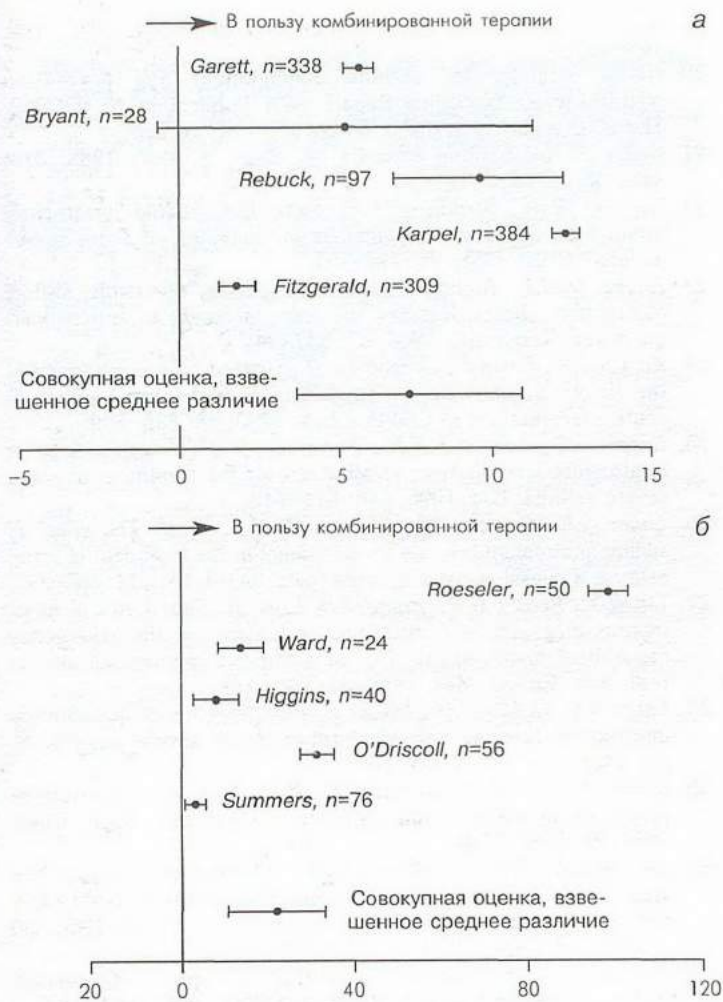


Рис.2. Изменение ОФВ<sub>1</sub> (а) и ПСВ (б) (в %) при терапии β<sub>2</sub>-агонистом и ипратропиумом/β<sub>2</sub>-агонистом. Данные представлены как взвешенное среднее различие с 95% ДИ [46].

Преимущества комбинированной терапии подтверждают исследования, в которых протокол назначения препаратов был приближен к "реальной жизни", т.е. ЛС назначались неоднократно. В большинстве работ, посвященных изучению эффективности комбинированной терапии при обострении БА, в качестве способа доставки препаратов использовались небулайзеры и реже дозированные ингаляторы в комбинации со спейсером. Достоинством этих методов ингаляционной техники является отсутствие необходимости выполнения форсированного маневра и четкой координации вдоха и высвобождения вещества. В недавно проведенном рандомизированном контролируемом исследовании *G.Rodrigo и C.Rodrigo* [43] в условиях отделения неотложной терапии проводилось сравнение эффектов высоких кумулятивных доз салбутамола и салбутамола/ипратропиума у 170 больных с тяжелым обострением БА (средний возраст  $34 \pm 11$  лет, средний объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>)  $0,8 \pm 0,4$  л). Все препараты назначали при помощи дозированных ингаляторов в комбинации со спейсером по 4 вдоха каждые 10 мин в течение 3 ч, общие дозы салбутамола и ипратропиума составили 7,2 и 1,44 мг соответственно. К

концу 3-го часа терапии у больных, получавших комбинированную терапию, прирост показателей ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ оказался выше на 32,4 и 41,2% соответственно, чем у больных, принимавших только салбутамола. После завершения протокола терапии 20% больных из группы комбинированной терапии и 39% пациентов группы салбутамола были госпитализированы, таким образом комбинированная терапия снизила число госпитализаций больных БА. Более выраженный эффект терапии наблюдался при тяжелой бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> < 30 %).

Преимущества комбинированной терапии единодушно подтверждены данными 6 метаанализов, посвященных обострению БА у взрослых [5,26,42,44,46,53], и 4 метаанализов, посвященных обострению БА у детей [5,35,37,38]. Так, в одном из мета-анализов, проведенном *Stoodley и соавт.* [46] на основании данных 10 рандомизированных контролируемых исследований (1377 больных с обострением БА), было показано, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией симпатомиметиками имела следующие преимущества: больший прирост ОФВ<sub>1</sub>: 7,3%, или 100 мл (95%ДИ: 50–149 мл); больший прирост ПСВ: 22,1%, или 32 л/мин (95%ДИ: 16–47 л/мин) (рис.2, а,б); снижение риска госпитализации на 27% (95%ДИ: 0,53–0,99%), при этом более выраженный эффект терапии наблюдался у больных с очень выраженной бронхиальной обструкцией.

Итак, по данным проведенных исследований, наибольший эффект комбинированная терапия может иметь у больных БА с очень выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub> < 1,0 л или ПСВ < 140 л/мин) [53] и с признаками вирусной инфекции верхних дыхательных путей [26]. Более высокая эффективность антихолинергической терапии при вирусной инфекции связана с повышенным вагусным тонусом у этих больных, вызванным функциональной блокадой М<sub>2</sub>-рецепторов [7].

В одном из недавних исследований было показано, что включение в схему терапии больных с обострением БА ипратропиума как минимум в течение 36 ч позволяет ускорить восстановление функциональных легочных показателей и сократить время пребывания больных в стационаре: длительность госпитализации больных, принимавших ипратропиум в течение 12 ч, 36 ч и 60 ч, составила соответственно 5,4, 4,1 и 4 дня [11].

## Заключение

В определенных ситуациях у больных БА возможно использование комбинированной терапии (β<sub>2</sub>-агонисты + антихолинергические препараты), ее преимуществами являются аддитивное действие препаратов, влияние препаратов на различные отделы бронхов, меньшее число побочных эффектов. Применение комбинированной терапии показано при БА у людей пожилого возраста, наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, ночной аст-



ме, кашлевым варианте астмы и астме, индуцированной атмосферными загрязнителями. При обострении БА комбинированная терапия приводит к большему бронхорасширяющему эффекту по сравнению с монотерапией  $\beta_2$ -агонистами и может значительно сократить частоту госпитализации и длительность пребывания больных в стационаре.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9): 478–485.
2. Цветкова О.А., Белов А.А., Буянова О.Е. и др. Эффективность и безопасность терапии атровентом и беродуалом у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология* 2002; 3: 100–106.
3. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России. (Формулярная система). *Пульмонология* 1999; Прил.: 3–40.
4. Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая рецепция у больных бронхиальной астмой. Механизмы десенситизации. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). *Бронхиальная астма*. М.: Агар; 1997. 118–134.
5. Aaron S.D. The use of ipratropium bromide for the management of acute asthma exacerbation in adults and children: a systematic review. *J. Asthma* 2001; 38: 521–530.
6. Avdeev S., Aisanov Z., Chuchalin A. Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy. *Arch. Monaldi Chest Dis.* 1999; 54: 61–66.
7. Barnes P.J. Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: Gross N., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive lung disease*. London: Franklin Scientific Publication; 1993: 88–104.
8. Bauer R., Banholzer R. Pharmacology of quaternary anticholinergic drugs. *Ibid.* 104–115.
9. Bonsignore G., Bellia V., Peralta G. et al. The combination of fenoterol and ipratropium bromide in bronchial asthma: comparison of the acute effects of two different dosages. *Respiration* 1986; 50 (suppl.2): 148–151.
10. Brodde O.E., Schuler S., Kretsch R. et al. Regional distribution of beta-adrenoreceptors in the human heart: coexistence of functional beta1- and beta2-adrenoceptors in both atria and ventricles in severe congestive cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8: 1235–1242.
11. Brophy C., Ahmed B., Bayston S. et al. How long should Atrovent be given in acute asthma? *Thorax* 1998; 53: 363–367.
12. Bryant D.H. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest* 1985; 88: 24–29.
13. Catterall J.R., Rhind G.B., Whyte K.F. et al. Is nocturnal asthma caused by changes in airway cholinergic activity? *Thorax* 1988; 43: 720–724.
14. Chrischilles E., Gilden D., Kubisiak J. et al. Delivery of ipratropium and albuterol combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: effectiveness of a two-in-one inhaler versus separate inhalers. *Am. J. Manag. Care* 2002; 8: 902–911.
15. Cochrane G.M. Compliance in asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8 (56): 239–242.
16. Crane J. Single-dose comparison of salbutamol and Duovent-Berodual in asthma. *Respiration* 1986; 50 (suppl.2): 285–289.
17. Eschenbacher W.L., Boushey H.A., Sheppard D. Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 211–215.
18. FitzGerald J.M., Grunfeld A., Pare P.D. et al. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators vs nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. Canadian Combivent Study Group. *Chest* 1997; 111: 311–315.
19. Garrett J.E., Town G.I., Rodwell P., Kelly A.M. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 165–170.
20. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report: NIH Publication № 02-3659. The 2002 report is available on [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
21. Gross N. Ipratropium bromide. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 486–494.
22. Higgins R.M., Stradling J.R., Lane D.J. Should ipratropium bromide be added to beta-agonists in treatment of acute severe asthma? *Chest* 1988; 94: 718–722.
23. Jolobe O.M.P. Asthma versus non-specific reversible airflow obstruction: clinical features and responsiveness to anticholinergic drugs. *Respiration* 1984; 45: 237–242.
24. 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.
25. Karpel J.P., Schacter E.N., Fanta C. et al. A comparison of ipratropium and albuterol vs albuterol for the treatment of acute severe asthma. *Ibid.* 1996; 110: 611–616.
26. Lanes S.F., Garrett J.E., Wentworth C.E. et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Ibid.* 1998; 114: 365–372.
27. Lin R.Y., Pesola G.R., Bakalchuk L. et al. Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department management of adult asthma: a randomized clinical trial. *Ann. Emerg. Med.* 1998; 31: 208–213.
28. Louw S.J., Goldin J.G., Isaacs S. Relative efficacy of nebulised ipratropium bromide and fenoterol in acute severe asthma. *S. Afr. Med. J.* 1990; 77: 24–26.
29. Lowry R., Wood A., Johnson T., Higenbottam T. Antitussive properties of inhaled bronchodilators on induced cough. *Chest* 1988; 93: 1186–1189.
30. Mazzei J.A., Torres J. Blind randomized cross-over comparative study of salbutamol and the combination fenoterol-ipratropium IK6 in patients with bronchial asthma. *Respiration* 1986; 50 (suppl.2): 313–317.
31. Morrison J.F., Pearson S.B., Dean H.G. Parasympathetic nervous system in nocturnal asthma. *Br. Med. J.* 1988; 296: 1427–1429.
32. Newnham D.M. Asthma medications and their potential adverse effects in the elderly: recommendations for prescribing. *Drug Saf.* 2001; 24: 1065–1080.
33. 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; 1: 1418–1420.
34. Ohri T., Yanai M., Sekizawa K. et al. Effective site of bronchodilation by beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with chronic obstructive pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure with a new catheter. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 88–91.
35. Osmond M.H., Klassen T.P. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma: a meta-analysis. *Acad. Emerg. Med.* 1995; 2: 651–656.
36. Philip-Joet F., Reynaud-Gaubert M., Sirou-Najou J.L., Arnaud A. Comparison of Berodual and salbutamol in asthma: a multicenter evaluation. *Respiration* 1990; 57: 379–383.
37. Plotnick L.H., Ducharme F.M. Should inhaled anticholinergics be added to  $\beta_2$ -agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *Br. Med. J.* 1998; 317: 971–977.
38. Plotnick L.H., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford, UK; 2002. Issue 2.
39. Rebuck A.S., Chapman K.R., Abboud R. et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am. J. Med.* 1987; 82: 59–64.
40. Rennard S.I. Combination bronchodilator therapy in COPD. *Chest* 1995; 107 (suppl): 171S–175S.
41. Rennard S.I., Serby C.W., Ghafouri M. et al. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Ibid.* 1996; 110: 62–70.



42. *Rodrigo G.J., Rodrigo C., Burschtin O.* A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am. J. Med.* 1999; 107: 363–370.
43. *Rodrigo G.J., Rodrigo C.* First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1862–1868.
44. *Rodrigo G.J., Rodrigo C.* The role of anticholinergics in acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. *Chest* 2002; 121: 1977–1987.
45. *Sheppard D., Rizk N.W., Boushey H.A. et al.* Mechanism of cough and bronchoconstriction induced by distilled water aerosol. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 691–694.
46. *Stoodley R.G., Aaron S.D., Dales R.E.* The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 34: 8–18.
47. *Summers Q.A., Tarala R.A.* Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. *Chest* 1990; 97: 425–429.
48. *Sunyer J., Basagana X., Belmonte J., Anto J.M.* Effect of nitrogen dioxide and ozone on the risk of dying in patients with severe asthma. *Thorax* 2002; 57: 687–693.
49. *Tang O.T., Flatley M.* A comparison of effects of inhaling a combined preparation of fenoterol with ipratropium bromide (Duovent) with those of fenoterol and salbutamol. *Postgrad. Med. J.* 1984; 60 (suppl.1): 24–27.
50. *Tashkin D.P.* Multiple dose regimens. Impact on compliance. *Chest* 1995; 107 (suppl.): 176S–182S.
51. *Ullach M.I., Newman G.B., Saunders K.B.* Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981; 36: 523–529.
52. *Van Schayck C.P., Folgering H., Harbers H. et al.* Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Ibid* 1991; 46: 355–359.
53. *Ward M.J.* The role of anticholinergic drugs in acute asthma. In: Gross N., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive lung disease.* London: Franklin Scientific Publication; 1993: 155–162.
54. *Weber E.J., Levitt M.A., Covington J.K., Gambrioli E.* Effect of continuously nebulized ipratropium bromide plus albuterol on emergency department length of stay and hospital admission rates in patients with acute bronchospasm: a randomized, controlled trial. *Chest* 1999; 115: 937–944.
55. *Wolstenholme R.J., Shettar S.P.* Comparison of a combination of fenoterol with ipratropium bromide (Duovent) and salbutamol in young adults with nocturnal asthma. *Respiration* 1989; 55: 152–157.
56. *Yanai M., Ohru T. et al.* Effective site of bronchodilation by antiasthma drugs in subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 1080–1087.
57. *Yao W., Wang G., Zhu H. et al.* Effect of ipratropium bromide on airway and pulmonary muscarinic receptors in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2001; 114: 80–83.

Поступила 18.02.03

© ДВОРЕЦКИЙ Л.И., 2003

УДК 616.24–002–085.281

Л.И.Дворецкий

## ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ММА им. И.М.Сеченова

Степень тяжести пневмонии является одним из важных факторов, определяющим прогноз, а также тактику антибактериальной и поддерживающей симптоматической терапии у данной категории пациентов. Частая декомпенсация сопутствующей и фоновой патологии при внебольничной пневмонии тяжелого течения (ВПТТ), более длительное пребывание больных в стационаре, нередкое развитие легочных и внелегочных осложнений — все это значительно удорожает стоимость лечения больных. Адекватная оценка тяжести заболевания и стратификация больных пневмонией по тяжести течения приобретает в этой ситуации первостепенное значение. Недооценка тяжести состояния влечет за собой неадекватное лечение, не отвечающее современным принципам терапии ВПТТ.

Основные проблемы, связанные с ВПТТ: декомпенсация сопутствующей патологии, трудности антибактериальной терапии, частое лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии, плохой прогноз,

высокая летальность, особенно среди госпитализированных больных, высокая стоимость лечения.

Традиционно больные пневмонией различались по степени тяжести на основании наличия и выраженности дыхательной недостаточности и интоксикации. С учетом трудности градации тяжести были предложены классификации, основанные преимущественно на количественных показателях, отвечающих большей объективности оценки тяжести заболевания. Наиболее удобной является оценка степени тяжести пневмонии на основании различных признаков, каждый из которых имеет определенную количественную характеристику (баллы) [7].

Оценке подлежат 20 параметров, из них 3 демографических, 5 характер и тяжесть сопутствующей патологии, 5 данные клинического исследования, 7 лабораторные показатели. В зависимости от количества баллов выделено 5 групп пациентов (классы риска). Приведенная шкала тяжести пневмонии, так называемая прогностическая шкала *PORT* (*Pneumo-*