

С.Н.Авдеев

АЛЬМИТРИН ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности больных во всем мире. В структуре общей летальности в настоящее время ХОБЛ прочно занимает 4-е место [33]. Особую тревогу вызывает продолжающийся рост числа летальных исходов, связанных с ХОБЛ. Так, в то время как за период с 1966 по 1995 г. летальность от коронарной болезни сердца снизилась на 45 %, а от инсульта — на 58%, летальность от ХОБЛ увеличилась на 71% [41]. Основной причиной смерти больных ХОБЛ является дыхательная недостаточность (ДН), т.е. состояние организма, при котором аппарат дыхания не способен обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови [78]. Гипоксемия относится к числу наиболее неблагоприятных прогностических факторов ХОБЛ, при значениях парциального напряжения кислорода в артериальной крови (p_aO_2) менее 40 мм рт. ст. выживаемость больных в течение двух лет фактически равна нулю [43]. Кроме того, гипоксемия приводит к многочисленным неблагоприятным клиническим и физиологическим последствиям: диспноэ, снижение толерантности к физическим нагрузкам, нарушение психоэмоциональной сферы, легочная гипертензия, легочное сердце, вторичный эритроцитоз, нарушение качества жизни больных [6,67].

Механизмы гипоксемии у больных ХОБЛ

Основным патогенетическим механизмом гипоксемии у больных ХОБЛ является нарушение вентилиционно-перфузионного (V_A/Q) баланса [70]. У пациентов с преобладанием эмфиземы (тип А по *Burrow*) в легких часто выявляются регионы с очень высокими соотношениями V_A/Q , что является проявлением увеличения физиологического мертвого пространства, и для поддержания нормального уровня p_aCO_2 требуется повышение общей вентилиации. Для больных с преобладанием обструктивного бронхита (тип В по *Burrow*) характерно наличие регионов с низкими V_A/Q -соотношениями, у данных пациентов чаще наблюдается гипоксемия и гиперкапния [69].

Другой причиной уменьшения p_aO_2 может быть снижение парциального напряжения кислорода в альвеолах (p_AO_2) вследствие повышения p_ACO_2 и p_aCO_2 [70]. Такие изменения наблюдаются при альвеолярной гиповентиляции, хотя при этом возможно даже некоторое повышение общей минутной вентилиации. Увеличения "истинного" шунта при ХОБЛ

обычно не происходит [70], за исключением особо тяжелых случаев обострения ХОБЛ, требующих проведения респираторной поддержки. Нарушение диффузии не вносит большого вклада в снижение p_aO_2 у больных ХОБЛ [76].

Гипоксемия приводит к развитию ряда физиологических реакций, направленных на поддержание адекватной доставки кислорода (O_2) к тканям. Сердечно-сосудистая система отвечает на гипоксемию тахикардией и повышением сердечного выброса, в результате чего повышается транспорт O_2 . Альвеолярная гипоксия приводит к констрикции легочных сосудов, что ведет к улучшению вентилиционно-перфузионных соотношений [68]. Однако данная компенсаторная реакция не является совершенной, так как вазоконстрикция не селективна, т.е. может быть избыточной в областях с нормальной вентилиацией и недостаточной в регионах с низкой вентилиацией [56], в результате не происходит полной компенсации нарушения V_A/Q -баланса, сохраняются нарушения газообмена, что выражается расширением альвеолоартериального градиента $p_{(A-a)}O_2$ [1].

Подходы к терапии гипоксемии при ХОБЛ

Коррекция артериальной гипоксемии является одной из важнейших задач терапии ХОБЛ. Наиболее эффективным методом устранения гипоксемии является терапия O_2 . O_2 -терапия повышает содержание O_2 в артериальной крови, приводя к увеличению доставки O_2 к сердцу, головному мозгу и другим жизненно важным органам. У больных ХОБЛ с развившейся гипоксемией O_2 -терапия способна продлить жизнь пациента на 6–7 лет [22]. Однако для достижения такого эффекта использование O_2 у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным, не менее 15 ч в сутки [46,48]. Одной из проблем O_2 -терапии является довольно низкий комплаенс больных к данному методу терапии (40–75%) [6], что само по себе может оказывать влияние на прогноз больных [77]. Еще одной проблемой O_2 -терапии является высокая стоимость источников O_2 , в первую очередь кислородных концентраторов, в результате чего в нашей стране реальная доступность кислородного оборудования составляет менее 5% от их потребности [19].

С учетом перечисленных проблем одной из возможных альтернатив O_2 -терапии является фармакологическая коррекция гипоксемии, привлекательной

стороной которой может быть большая простота и удобство для больного, а также экономическая доступность препаратов. К числу немногих лекарственных средств, повышающих оксигенацию артериальной крови, относятся доксапрам, прогестерон, протрифиллин и ацетозаламид, однако все эти препараты при длительном использовании дают побочные эффекты и потому используются только в течение короткого времени, например во время обострения заболевания [24,67]. Единственным препаратом, способным в течение длительного времени улучшать p_aO_2 у больных ХОБЛ, является альмитрина бисмесилат ("Servier", Франция; в России зарегистрирован под коммерческим названием Арманор™). Препарат выпускается в виде таблеток (50 мг) и рассчитан для длительного приема (при хронической гипоксемии) и в инъекционном виде и используется при острой ДН (острый респираторный дистресс-синдром, пневмония) [50,55].

Механизм действия альмитрина

Альмитрин принадлежит к классу специфических агонистов периферических хеморецепторов и его действие реализуется в основном на уровне хеморецепторов каротидного узла [24]. Согласно одной из гипотез, альмитрин имитирует эффекты гипоксемии в клетках каротидных телец, в результате чего из них происходит высвобождение нейротрансмиттеров (дофамина) [2]. Выделяют 2 механизма улучшения газообмена при назначении альмитрина. Первый механизм связан с повышением минутной вентиляции (V_E), причем в основном за счет увеличения дыхательного объема (V_T), частота дыхания не меняется [39]. Кроме того, альмитрин приводит к некоторым изменениям дыхательного паттерна (повышение инспираторного потока V_T/T_I и уменьшение относительного времени вдоха T_I/T_{TOT}), вследствие чего распределение вентиляции становится более равномерным [61]. Увеличение V_E показано при использовании относительно высоких доз альмитрина (≥ 100 мг *per os*) [13]. Однако альмитрин приводит к повышению p_aO_2 и при отсутствии изменений минутной вентиляции или дыхательного паттерна, например у больных во время контролируемой искусственной вентиляции легких [15,63,64].

Наиболее важным механизмом влияния альмитрина на газообмен является его способность улучшать вентиляционно-перфузионные соотношения. Впервые предположение о существовании эффекта альмитрина на V_A/Q -баланс было высказано *Rigaud и соавт.* [52,53]. Данная гипотеза была вскоре подтверждена *Castaing и соавт.*, использовавшими для оценки газообмена метод элиминации множественных инертных газов (МЭМИГ). Авторы показали, что у больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией альмитрин снижал на 4 % перфузию легочных регионов с низкими соотношениями V_A/Q ($< 0,1$) и одновременно повышал перфузию регионов с V_A/Q от 0,1 до 1,0, при этом не наблюдалось какого-либо повышения давления в ле-

гочной артерии (ДЛА) или легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [14]. Сходные результаты были получены также и группой исследователей, использовавших для оценки газообмена изотопные методы: *Duroux и соавт.* продемонстрировали на фоне приема альмитрина выравнивание V_A/Q -соотношений как в зонах с высокими, так и с низкими V_A/Q -соотношениями и отсутствие изменений легочной гемодинамики [25]. В работе *Melot и соавт.* (для оценки газообмена использовался МЭМИГ) альмитрин приводил к перераспределению легочного кровотока из зон с низкими V_A/Q -соотношениями в регионы с нормальными V_A/Q -соотношениями (15% от общего кровотока), однако данные изменения газообмена сопровождались также и небольшим повышением ДЛА (от 28 до 32 мм рт.ст.) [47].

В основе улучшения V_A/Q -баланса лежит способность альмитрина усиливать гипоксическую легочную вазоконстрикцию, данный эффект был показан как на животных, так и у человека [57,58]. Причем данный эффект зависит от дозы препарата — низкие дозы альмитрина усиливают вазоконстрикцию, а большие дозы могут обладать ингибирующим действием на вазоконстрикцию [17,18]. Гемодинамический эффект альмитрина является селективным, т.е. вазоспазм реализуется не во всем легочном бассейне, а лишь в регионах с низкими V_A/Q -соотношениями, именно поэтому при назначении альмитрина наблюдается лишь небольшое повышение ДЛА и ЛСС [47] либо его не происходит совсем [14]. Считается, что вазоконстрикторный эффект альмитрина, также как и вентиляционный, реализуется через каротидные хеморецепторы. Доказательством данного положения являются результаты рандомизированного контролируемого исследования *De Backer и соавт.*, показавшими, что у больных ХОБЛ, перенесших двустороннюю резекцию каротидных телец, альмитрин не оказывает никакого действия на газообмен и легочную гемодинамику [23].

Фармакокинетика альмитрина

Альмитрин, дериват пиперазина, является высоколипофильным соединением, легко проходящим через клеточные мембраны. Препарат практически полностью связывается с белками плазмы — на 99,5%, преимущественно с альбумином ($> 98\%$). Объем распределения альмитрина довольно высок (15 л/кг), что отражает хорошее накопление препарата в органах и тканях [44]. При оральном назначении альмитрина биодоступность препарата приближается к 70% [12]. Максимальная плазменная концентрация альмитрина достигается в среднем через 2–3 ч после приема, хотя возможны некоторые индивидуальные различия, и данный параметр может зависеть от дозы препарата [60].

Альмитрин практически полностью метаболизируется в печени, но не обладает свойствами индуктора печеночных ферментов. Препарат в неизменном

виде и в виде неактивных метаболитов выводится преимущественно с калом (85%), небольшая фракция препарата (15%) элиминируется из организма с мочой [12]. Вследствие высокого объема распределения и относительно медленного плазматического клиренса альмитрина (4 мл/мин/кг) период полужизни препарата в плазме после его длительного приема составляет около 20–28 дней [27,66], что дает возможность использовать прерывистые схемы назначения препарата (в настоящее время рекомендована следующая схема терапии альмитрином: доза 1 мг/кг (1–2 таблетки) в сутки в 2 приема (но не более 100 мг/сут), во время еды, в течение 2 мес, затем перерыв 1 мес и далее 2-месячные курсы терапии с месячными перерывами) [67]. При наличии у больного почечной недостаточности коррекции доз альмитрина не требуется.

Альмитрин практически не взаимодействует с другими лекарственными препаратами (в том числе с теофиллином, дигоксином, антибиотиками), за исключением препаратов, уменьшающих рН желудка (циметидин), способных снизить абсорбцию препарата. Прием альмитрина с пищей, наоборот, ускоряет абсорбцию препарата, приводит к увеличению площади под концентрационной кривой на 38% [59].

Эффективность альмитрина при стабильном течении ХОБЛ

Многочисленные краткосрочные и продолжительные клинические исследования показали способность альмитрина приводить к значимому повышению p_aO_2 (на 5–12 мм рт.ст.) и снижению p_aCO_2 (на 3–7 мм рт.ст.) у больных с ХОБЛ [4,5,7–9, 27,37,66,71,73,74] (см. таблицу). Величина эффекта альмитрина зависит от исходного состояния нарушения газообмена больных: чем больше выражена гипоксемия или гиперкапния, тем больше наблюдается прирост p_aO_2 и снижение p_aCO_2 [27]. Кроме того, выраженность эффекта альмитрина зависит и от дозы препарата: доза 100 мг может приводить к более выраженному улучшению газометрических параметров по сравнению с дозой 50 мг, однако доза выше 150 мг уже не ведет к дальнейшему улучшению газообмена [13]. Не все больные одинаково отвечают на альмитрин, по данным крупных исследований, около 20–30 % больных ХОБЛ не отвечают на терапию (критериями плохого ответа является прирост p_aO_2 менее 5 мм ст.рт.) [9,67]. Причины плохого ответа на терапию пока неясны, до назначения препарата практически невозможно предсказать, насколько будет эффективен альмитрин у конкретного больного [24]. Несмотря на то что значительное улучшение показателей оксигенации наблюдается уже через 1,5 ч после приема первой дозы альмитрина [15,64], для достижения максимального эффекта препарата может потребоваться несколько месяцев, поэтому оценку "ответа/неответа" на альмитрин рекомендовано проводить только после 3 мес терапии [35].

Положительный эффект терапии альмитрином сохраняется на всем протяжении длительного приема препарата (рис.1), что документировано в исследованиях, в которых больные ХОБЛ принимали альмитрин 6 мес [5], 12 мес [66,73] и 24 мес [9]. В ранних исследованиях использовали дозы альмитрина от 100 до 200 мг/сут, однако несмотря на доказанное улучшение газообмена, такие дозы могут сопровождаться повышенной частотой побочных эффектов: в наиболее крупном рандомизированном контролируемом исследовании *Vectarion International Multicentre Study (VIMS)* у больных, принимавших альмитрин, чаще развивалось такое осложнение, как периферическая полинейропатия (14,5% против 2,2% в группе плацебо, $p<0,001$) [66]. Модификация дозы препарата (50–100 мг/сут, прием каждые 2 мес через месяц) оказалась не менее эффективной в плане улучшения параметров газообмена и в то же время не сопровождалась повышением частоты полинейропатий [9,35,73,75].

Кроме действия на показатели газообмена, альмитрин обладает способностью уменьшать выраженность полицитемии у больных с гипоксемией. Показана способность препарата уменьшать концентрацию гемоглобина в среднем на 2 г/дл в течение 6 мес [5,45], гематокрита в среднем на 2% в течение 1 года [4] и число эритроцитов в среднем на $0,3-0,4 \cdot 10^9$ /мл в течение 1 года [9,66].

Альмитрин не приводит к изменению показателей функции внешнего дыхания (ФВД), за исключением повышения минутной вентиляции на 0,7–1,2 л/мин [4,5]. В некоторых плацебо-контролируемых исследованиях у больных, принимавших альмитрин, наблюдалось достоверное улучшение показателей объема форсированного выдоха за 1 с (FEV_1) [66] и максимального среднеэксираторного потока (MEF_{25-75}) [10], однако, несмотря на то что указанные измене-

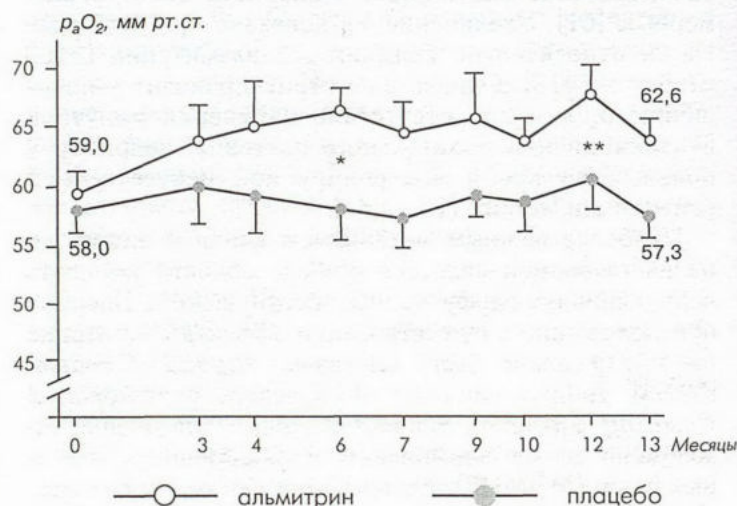


Рис.1. Динамика показателя p_aO_2 у больных ХОБЛ во время терапии альмитрином и плацебо (E.Weitzenblum и соавт. *Rev. Mal. Resp.*, 1992; 9: 455–463).

* — $p=0,001$, ** — $p=0,003$.

Основные данные о наиболее крупных исследованиях альмитрина у больных ХОБЛ

Исследование	Дизайн исследования	Больные (число, характеристика)	Длительность исследования, мес	Доза альмитрина	Основные результаты
<i>Annaud и соавт.,</i> 1982 (Франция) [5]	Рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое	200 больных ХОБЛ (p_aO_2 менее 70 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 56 мм рт.ст.	6	200 мг/сут в 1–3 мес, 100 мг в 4–6 мес, постоянная схема	В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 5,2 мм рт.ст. ($p<0,01$), снижение p_aCO_2 на 3,7 мм рт.ст. ($p<0,01$), повышение V_E на 1,2 л ($p<0,001$), снижение Hb на 2,0 г/дл ($p<0,01$), уменьшение числа госпитализаций на 45% ($p<0,05$)
<i>Ansquer и соавт.,</i> 1985 (Франция) [4]	Несравнительное открытое проспективное	108 больных ХОБЛ (p_aO_2 менее 70 мм рт.ст. или $S_aO_2 < 94\%$), среднее p_aO_2 55 мм рт.ст.	12	100 мг/сут, постоянная схема	Повышение p_aO_2 на 6,2 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 2,7 мм рт.ст. ($p<0,001$), уменьшение диспноэ ($p<0,001$), снижение числа госпитализаций на 28% ($p<0,001$), снижение Ht на 1,8% ($p<0,001$), повышение V_E на 0,7 л ($p=0,042$)
<i>Marsac и соавт.,</i> 1986 Франция [37]	То же	556 больных ХОБЛ (p_aO_2 менее 65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 57 мм рт.ст.	6	100–150 мг/сут, постоянная схема	Повышение p_aO_2 на 7,0 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 2,2 мм рт.ст. ($p<0,001$), уменьшение диспноэ ($p<0,001$), увеличение дистанции во время 6-минутной ходьбы на 44 м ($p<0,001$), снижение Hb на 2,1 г/дл в группе больных с полицитемией ($p<0,001$)
<i>Bell и соавт.,</i> 1986 США [10]	Рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое	67 больных ХОБЛ (p_aO_2 50–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 60–63 мм рт.ст.	2	100 и 200 мг/сут, постоянная схема	В группе альмитрина 200 мг/сут: повышение p_aO_2 на 11,2 мм рт.ст. ($p<0,05$) и снижение p_aCO_2 на 3,8 мм рт.ст. ($p<0,05$). В группе альмитрина 100 мг/сут: повышение p_aO_2 на 6,0 мм рт.ст. ($p<0,05$). Небольшое улучшение FEF_{25-75} в группах альмитрина ($p<0,05$)
<i>Grassi и соавт.,</i> 1986 Италия [45]	То же	128 больных ХОБЛ (p_aO_2 45–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 58 мм рт.ст.	2	100 мг/сут, постоянная схема	В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 7,6 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 4,1 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение Hb и Ht ($p<0,01$). Одинаковое число побочных эффектов в обеих группах
<i>Voisin и соавт.,</i> 1987 Страны Европы [66]	" "	701 больных ХОБЛ (p_aO_2 45–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 57 мм рт.ст.	12	100–200 мг/сут, постоянная схема	В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 6,3 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 2,3 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение эритроцитоза на $0,27 \cdot 10^{-12}/л$, снижение числа госпитализаций на 18% ($p<0,05$), повышение FEV_1 на 30 мл ($p<0,001$). Большее число побочных эффектов на фоне приема альмитрина (периферические нейропатии – 14,5%, $p<0,001$)
<i>Bardsley и соавт.,</i> 1991 Англия, Бельгия [8]	" "	89 больных ХОБЛ (p_aO_2 45–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 56 мм рт.ст.	24	100–200 мг/сут, постоянная схема	В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 5,6 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 1,9 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение эритроцитоза на $0,4 \cdot 10^{-12}/л$. Одинаковая выживаемость больных в обеих группах
<i>Bardsley и соавт.,</i> 1992 Англия [9]	" "	85 больных ХОБЛ (p_aO_2 50–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 58–59 мм рт.ст.	12	50–100 мг/сут, последовательная схема	В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 8,0 мм рт.ст. ($p<0,01$), лучшие показатели диспноэ и дистанции во время 6-минутной ходьбы ($p<0,05$). Одинаковое число побочных эффектов (в том числе периферических нейропатий) в обеих группах
<i>Weitzenblum и соавт.,</i> 1992 Франция [73]	" "	102 больных ХОБЛ (p_aO_2 45–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 58–59 мм рт.ст.	12	100 мг/сут, последовательная схема	В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 6,7 мм рт.ст. ($p<0,001$), снижение p_aCO_2 на 2,4 мм рт.ст. ($p=0,005$). Одинаковое число побочных эффектов (в том числе периферических нейропатий) в обеих группах
<i>Gorecka и соавт.,</i> 2001 Польша [35]	" "	115 больных ХОБЛ (p_aO_2 56–65 мм рт.ст.), среднее p_aO_2 60–61 мм рт.ст.	12	1 мг/кг/сут, последовательная схема	В группе альмитрина: повышение p_aO_2 на 3,1 мм рт.ст. ($p<0,01$), снижение p_aCO_2 на 1,9 мм рт.ст. Одинаковое число побочных эффектов (в том числе нейропатий) в обеих группах

ния были статистически достоверными, вряд ли их можно рассматривать как клинически значимые (прирост FEV₁ на 30 мл в течение 1 года в исследовании VIMS).

В большинстве проведенных исследований, посвященных альмитрину, в качестве первичных конечных точек исследования рассматривались параметры газообмена. Однако основными задачами терапии ХОБЛ являются не только улучшение показателей газообмена или ФВД, но и клинических симптомов, предотвращение развития обострений заболевания и улучшение качества жизни больных [33]. В ряде работ был выявлен положительный эффект альмитрина на диспное и физическую работоспособность. В рандомизированном контролируемом исследовании *Bakran и соавт.*, включавшем 40 больных ХОБЛ с ДН, было показано, что терапия альмитрином в течение 3 мес приводила к уменьшению диспное, оцененному по визуальной аналоговой шкале от 53±15 до 38±13 мм ($p<0,002$), и увеличению дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой от 267±66 до 360 м ($p<0,001$), в то время как данные параметры оставались неизменными у больных группы плацебо [7]. Уменьшение диспное от 3,3 до 2,4 балла (по 5-балльной шкале *P.Sadoul*) было также отмечено в работе *Ansquer и соавт.*, изучавшими эффективность альмитрина в течение года у 108 больных ХОБЛ [4]. Сходные данные были получены в крупном исследовании *Marsac* (556 больных ХОБЛ): к концу 6-го месяца терапии диспное уменьшилось от 3,9±1,1 до 3,6±1,2 балла (по 8-балльной шкале *J.Cotes*) ($p<0,001$), а дистанция во время 6- и 12-минутной ходьбы увеличилась от 305±117 до 349±138 м ($p<0,001$) и от 633±244 до 741±244 м соответственно [45].

Одним из наиболее важных эффектов альмитрина является его способность приводить к снижению числа обострений ХОБЛ. В метаанализе *Clark и соавт.* были проанализированы данные 1009 больных ХОБЛ, получавших терапию альмитрином в течение 6–12 мес [20]. Оказалось, что терапия альмитрином сопровождалась снижением общего числа инфекций бронхиального дерева на 32% (19% в группе альмитрина и 28% в группе плацебо, $p<0,05$) (рис.2) и уменьшением частоты приема антибиотиков больными на 24% ($p<0,05$) (рис.3). Число госпитализаций в стационар также было на 18% меньше у больных, принимавших альмитрин (53% в группе альмитрина и 63% в группе плацебо, $p<0,01$), а при анализе подгруппы больных, получавших O₂-терапию, данное различие в числе госпитализаций оказалось еще более существенным: 33% (32,9% в группе альмитрина и 49,4% в группе плацебо, $p<0,01$) (см. рис.3), общее число дней госпитализации было на 58% меньше у больных группы альмитрина по сравнению с больными, принимавшими плацебо.

Причиной уменьшения числа бронхиальных инфекций на фоне терапии альмитрином может быть коррекция гипоксемии, что приводит к повышению резистентности организма к инфекции, так как улуч-



Рис.2. Данные метаанализа: терапия альмитрином и частота развития бактериальных инфекций у больных ХОБЛ (*M.Clark и соавт. Sem.Hor., 1988; 64: 2363–2368*).

шение тканевой оксигенации может оказывать благоприятное влияние на функцию макрофагов, мукоцилиарного транспорта и компоненты местного иммунитета. Аргументом в пользу данного механизма может быть доказательство снижения числа госпитализаций у больных ХОБЛ, получавших длительную O₂-терапию [54]. Не исключено также, что альмитрин обладает и некоторым противовоспалительным действием: *Voisin и соавт.* показали *in vitro* способность альмитрина уменьшать продукцию активных форм кислорода альвеолярными макрофагами [65].

В отличие от O₂-терапии пока не удалось показать влияние альмитрина на выживаемость больных ХОБЛ. Летальность больных в группах альмитрина и плацебо в течение года составляла 6,7 и 4,8% [66], и в течение 2 лет — 18 и 14% [8], данные различия не были достоверными. Однако обращает на себя внимание, что выживаемость больных в приведенных работах значительно превосходит показатели выживаемости у больных, получавших терапию кислородом в исследованиях *NOTT* и *MRC* (2-летняя выживаемость 78 и 77% соответственно), не говоря уже о выживаемости больных группы плацебо в этих наблюдениях (менее 60%) [46,48]. Различия выживаемости больных в исследованиях, посвященных альмитрину и кислороду, можно объяснить меньшей тяжестью ДН у больных перед назначением альмит-



Рис.3. Данные метаанализа: терапия альмитрином, назначение антибиотиков и госпитализация больных ХОБЛ (*M.Clark и соавт. Sem.Hor., 1988; 64: 2363–2368*).

рина (p_{aO_2} в среднем 56–57 мм рт.ст.) [8,66] по сравнению с больными в исследованиях NOTT и MRC (p_{aO_2} в среднем 50–52 мм рт.ст.) [46,48]. Также следует отметить, что период наблюдения в течение 1–2 лет является недостаточным для оценки выживаемости больных, однако более продолжительных исследований альмитрина пока нет.

Эффективность альмитрина во время сна, при физической нагрузке и острой ДН

Существуют 3 ситуации, во время которых происходит ухудшение газообмена у больных ХОБЛ: ночной сон, физическая нагрузка и обострение заболевания.

Транзиторные эпизоды ночной гипоксемии достаточно часто встречаются среди больных ХОБЛ с нормальными показателями оксигенации в дневное время, до 27% пациентов имеют эпизоды десатурации во время сна [28,29]. Ночные нарушения газообмена сопровождаются транзиторным повышением давления в легочной артерии [30], а частые повторные эпизоды гипоксемии во время сна приводят к развитию хронической легочной гипертензии [11].

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании *Connaughton и соавт.* показали, что терапия альмитрином в течение 2 нед приводит к снижению числа эпизодов ночных десатураций (6 и 22 события в группах альмитрина и плацебо, $p<0,01$), уменьшению общего времени десатураций (46 ± 35 мин против 135 ± 53 мин соответственно, $p<0,01$) и повышению минимальной сатурации артериальной крови ($77\pm3\%$ против $65\pm6\%$ соответственно, $p<0,02$) [21]. В продолжительном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *Gothe и соавт.* влияние альмитрина на ночной сон у больных ХОБЛ изучалось при помощи полисомнографии через 2, 6 и 12 мес от начала терапии [36]. Оказалось, что альмитрин практически не влиял на структуру сна и ночные микропробуждения, однако приводил к достоверному повышению ночной оксиметрии S_aO_2 на протяжении всего периода исследования ($p<0,05$), в то время как в группе плацебо показатель S_aO_2 постепенно ухудшался в течение года. Улучшение оксигенации крови под действием альмитрина было отмечено во всех фазах сна. В одном из крупных исследований у больных ХОБЛ на фоне приема альмитрина в течение 6 мес наблюдалось достоверное уменьшение доли больных с дневной сонливостью (от 16 до 11%, $p<0,05$) и с бессонницей (от 29 до 22%, $p<0,05$) [45].

Десатурация во время физической нагрузки может наблюдаться у 30–39% больных ХОБЛ со значением p_{aO_2} в покое >60 мм рт.ст. [49]. Повышение оксигенации артериальной крови во время физической нагрузки позволяет уменьшить выраженность диспноэ и увеличить выносливость больных ХОБЛ [49]. Изучению влияния альмитрина на газообмен во время физической нагрузки было посвящено рандо-

мизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование *Escourrou и соавт.* [26]. Терапия альмитрином сопровождалась улучшением оксигенации как в покое, так и во время нагрузки, различия по показателю p_{aO_2} между группами альмитрина и плацебо составляли 11,9 мм рт.ст. в покое, 8,9 мм рт.ст. во время физической нагрузки и 13,7 мм рт.ст. через 15 мин после нагрузки. Кроме того, на фоне приема альмитрина наблюдалось меньшее нарастание гиперкапнии (различие в p_{aCO_2} составляло 5,9 мм рт.ст.) и респираторного ацидоза (7,36 в группе альмитрина и 7,32 в группе плацебо, $p<0,03$). Вентиляционный эквивалент для кислорода V_E/V_{O_2} был достоверно выше у пациентов, принимавших альмитрин ($p<0,05$), что говорит о возможности препарата улучшать V_A/Q -баланс во время физической нагрузки.

У ряда больных с острой ДН альмитрин позволяет избежать интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [42]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *Lambropoulos и соавт.*, включавшем 16 больных с острой ДН на фоне обострения ХОБЛ, прием альмитрина 100 мг/сут *per os* приводил к достоверно большему приросту p_{aO_2} по сравнению с плацебо (различие до 20 мм рт.ст. на 4-й день исследования, $p=0,002$) [42]. Более того, в группе альмитрина среди больных, получавших ИВЛ, 4 из 5 больных были экстубированы на 4-й день, а в группе плацебо у 5 из 6 пациентов ИВЛ была прекращена позже 20-го дня, т.е. альмитрин приводил к значительному сокращению времени респираторной поддержки у больных с острой ДН.

Tenaillon и соавт. изучали эффективность альмитрина в дозе 1 мг/кг, вводимого через назогастральный зонд, у 10 больных с острой ДН на фоне ХОБЛ во время проведения ИВЛ [64]. Даже при полном отсутствии эффекта на минутную вентиляцию (всем больным ИВЛ проводили в контролируемом режиме) альмитрин приводил к значительному улучшению p_{aO_2} (от 109 ± 42 мм рт.ст. исходно до 133 ± 51 мм рт.ст. через 1,5 ч, до 125 ± 30 мм рт.ст. через 3 ч и до 122 ± 30 мм рт.ст. через 6 ч, $p<0,05$). Не было отмечено практически никаких изменений со стороны p_{aCO_2} , гемодинамики и потребления O_2 , наблюдалось достоверное уменьшение фракции венозного примешивания Q_S/Q_T (от $18\pm5\%$ исходно до $11\pm4\%$ через 1,5 ч и до $13\pm4\%$ через 3 ч, $p<0,05$), что отражает основной механизм действия альмитрина — улучшение V_A/Q -соотношений.

Побочные эффекты альмитрина

Альмитрин относится к числу препаратов, широкое использование которых было ограничено потенциалом развития побочных эффектов. Среди осложнений терапии альмитрином чаще всего упоминаются снижение массы тела больных, повышение легочной гипертензии и периферические нейропатии.

Снижение массы тела больных на фоне терапии альмитрином составляет в среднем 1,4 кг за 6 мес и

2,3 кг за 12 мес [4]. Точного объяснения данного феномена пока нет, однако известно, что снижение массы тела не сопровождается какими-либо биохимическими изменениями питательного статуса больных (креатининемия или лимфопения), что говорит против усиления процессов азотистого катаболизма. С другой стороны, снижение массы тела у больных с возможным легочным сердцем может быть связано с уменьшением задержки жидкости (скрытых отеков). В исследовании *Ansquer и соавт.* снижение массы тела не наблюдалось у больных с дефицитом массы тела (менее 80% от идеального), а у больных с повышенной массой тела (более 120% от идеального) она в течение 12-месячного приема альмитрина снизилась на 8% [4], т.е. снижение массы происходит у больных с повышенной жировой массой или с задержкой жидкости. В пользу последней гипотезы свидетельствует также достоверное снижение эпизодов периферических отеков на фоне приема альмитрина [4,66].

Повышение давления в легочной артерии на фоне терапии альмитрином также является предметом научных спекуляций. Как уже подчеркивалось, краткосрочные исследования показали, что повышения ДЛА и ЛСС либо не происходит вовсе [14], либо наблюдается преходящее повышение ДЛА на 1–4 мм рт.ст. [15,47,64]. Долгосрочные исследования альмитрина у больных ХОБЛ также не подтверждают неблагоприятное влияние альмитрина на легочную гемодинамику. В 12-месячном рандомизированном контролируемом исследовании *Prefaut и соавт.* терапия альмитрином оказалась более эффективной по сравнению с плацебо по влиянию на p_aO_2 и клинические симптомы, но не отличалась от плацебо по действию на ДЛА и сердечный выброс [51]. В другом продолжительном (1 год) рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 45 больных ХОБЛ с легочной гипертензией, терапия альмитрином в течение года не сопровождалась по данным инвазивных исследований повышением ДЛА и ЛСС [72]. Отсутствие нарастания легочной гипертензии при терапии альмитрином подтверждается и клиническими данными: в исследовании *Ansquer и соавт.* терапия альмитрином приводила к снижению эпизодов декомпенсации правожелудочковой недостаточности в 2 раза ($p < 0,05$) [4] и в исследовании *VIMS* — на 34% ($p < 0,05$) [66]. Отсутствие повышения ДЛА при одновременном усилении гипоксической вазоконстрикции под действием альмитрина объясняется, во-первых, селективностью такой вазоконстрикции и, во-вторых, расслабляющим действием альмитрининдуцированного повышения p_aO_2 на легочную вазоконстрикцию [72].

Факт развития периферических нейропатий на фоне приема альмитрина нанес значительный удар по престижу препарата. Первые описания неврологических побочных эффектов, связанных с альмитрином, появились в 1985 г. [3,16,32]. В настоящее время альмитринассоциированная нейропатия характеризуется

как дистальная гиперсенситивная сенсорная нейропатия, поражающая преимущественно нижние конечности и имеющая гистологические и электрофизиологические свойства аксонопатии [31,40]. Нейропатии полностью обратимы после отмены препарата. Механизм развития полинейропатий при терапии альмитрином до конца не изучен, однако с учетом того, что альмитрин имитирует эффекты гипоксемии в каротидных тельцах, нельзя исключить такой же эффект препарата и в периферической нервной системе [40]. Некоторые эксперты считают, что альмитрин не обладает прямым нейротоксическим действием, а лишь демаскирует латентные нейропатии, которые довольно часто встречаются у больных ХОБЛ [62]. По данным *Jarratt и соавт.*, использовавшим электрофизиологические и клинические методы исследования, частота выявления периферических нейропатий у больных ХОБЛ достигает 52%, однако в большинстве случаев (2/3) электрофизиологические изменения не сопровождаются клиническими данными, т.е. нейропатии являются "субклиническими" или латентными [38]. Часто роль альмитрина в генезе нейропатий переоценивается, так как причиной данного осложнения могут быть гипоксемия, пожилой возраст, курение, алкоголь, т.е. факторы, которые часто присутствуют у больных ХОБЛ [40].

Как уже подчеркивалось, в крупном рандомизированном контролируемом исследовании *VIMS* периферические полинейропатии в несколько раз чаще развивались у больных группы альмитрина по сравнению с пациентами группы плацебо ($p < 0,001$) [66]. Оказалось, что рекомендованные ранее дозы альмитрина (100–200 мг/сут постоянно) приводят к значительному превышению оптимальных плазменных концентраций препарата (150–300 нг/мл). 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 и месячного перерыва в схеме приема альмитрина позволило поддерживать плазменные концентрации препарата в пределах 150–300 нг/мл (рис.4), 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 [9,73]. Таким образом, при соблюдении рекомендованных в настоящее время схем назначения альмитрина периферическая нейропатия не является значимой клинической проблемой.

Перспективы использования альмитрина при ХОБЛ

Несмотря на положительное влияние альмитрина на параметры газообмена, доказанное в многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях, точная позиция препарата при терапии

ХОБЛ пока не определена. Например, в программе GOLD основными контраргументами против рутинного использования альмитрина являются отсутствие влияния препарата на выживаемость и качество жизни больных, а также значительный риск побочных эффектов [33]. С данными положениями довольно трудно согласиться. Как уже обсуждалось, в работах, посвященных выживаемости больных на фоне терапии альмитрином, рассматривались пациенты с умеренной гипоксемией в течение относительно короткого времени, т.е. надежных данных о выживаемости попросту нет, как нет и данных о влиянии альмитрина на качество жизни, так как такие исследования пока не проводились. С другой стороны, вряд ли справедливо говорить о нецелесообразности использования препарата при ХОБЛ с той позиции, что он не улучшает выживаемость больных. В настоящее время известно лишь одно терапевтическое вмешательство с доказанным благоприятным эффектом на выживаемость больных ХОБЛ — длительная O_2 -терапия [46,48]. Место альмитрина при терапии ХОБЛ может быть обосновано с тех позиций, что он способен улучшать функциональные (газометрические) показатели, клинические симптомы и снижать частоту обострений заболевания. Положение о высоком риске побочных эффектов основано на ранних клинических исследованиях, в которых использовалась очень высокая доза альмитрина [66], современная модификация схемы приема препарата позволяет сделать терапию безопасной, что подтверждают данные последних исследований [9,35,73]. Безусловно, необходимо дальнейшее проведение исследований о влиянии альмитрина на качество жизни больных ХОБЛ.

В каких же ситуациях может быть использован альмитрин? Альмитрин не рассматривается в качестве альтернативы длительной O_2 -терапии у больных ХОБЛ с выраженной гипоксемией ($p_aO_2 \leq 55$ мм рт.ст.), так как только кислород способен улучшить выживаемость данной категории больных [46,48]. Однако альмитрин способен на несколько лет отсрочить назначение длительной O_2 -терапии [67]. Поэтому наиболее перспективной группой больных для терапии альмитрином могут быть пациенты ХОБЛ с умеренной гипоксемией (p_aO_2 56–65 мм рт.ст.), тем более что O_2 -терапия не влияет на выживаемость этих больных [34]. В отдельных случаях терапия альмитрином может являться альтернативой длительной O_2 -терапии даже при выраженной гипоксемии, например, при низком комплаенсе больных к O_2 -терапии или при недоступности источников O_2 по экономическим причинам.

Еще одним показанием к назначению альмитрина может быть ситуация, когда терапия кислородом сопровождается значительной гиперкапнией. Включение альмитрина в схему терапии таких больных позволяет достичь оптимальной оксигенации и снижения p_aCO_2 при использовании более низких потоков O_2 [27]. Перспективными показаниями к тера-

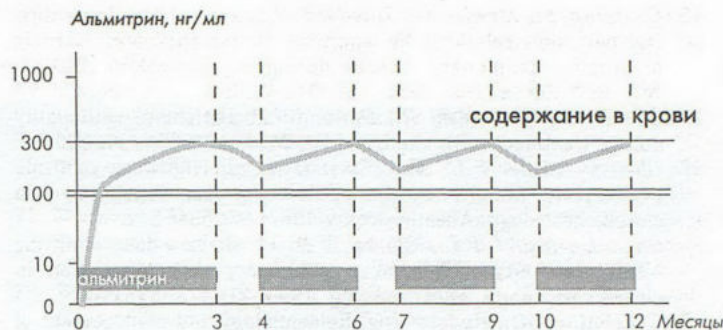


Рис.4. Последовательное назначение альмитрина: безопасные сывороточные концентрации. Адаптировано из: P.Bardsley и соавт. Eur. Respir. J., 1991; 5: 1054–1061.

пии альмитрином могут быть изолированная ночная гипоксемия, гипоксемия при физической нагрузке и при обострении ХОБЛ, хотя необходимо проведение дополнительных исследований в данной области.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Agusti A.G.N., Barbera J.A., Roca J. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1990; 97: 268–275.
2. 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.
3. Alani S.M., Twomey J.A., Peake M.D. Almitrine and peripheral neuropathy. Lancet 1985; 2: 1251.
4. Ansquer J.C., Bertrand A., Blaive B. et al. Interet therapeutique et acceptabilite du Vectarion 50 mg comprimés enrobés (bismesilate d'almitrine) a la dose de 100 mg/jour. Etude des resultats gazometriques, cliniques et biologiques en traitement prolonge pendant 1 an. Rev. Mal. Respir. 1985; 2 (suppl.1): S61–S65.
5. Arnaud F., Bertrand A., Charpin J. et al. Le bismesilate d'almitrine dans le traitement au long cours (six mois) de l'insuffisance respiratoire chronique. Etude multicentrique a double insu. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1982; 18 (suppl.4): 372–382.
6. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy. Monaldi Arch. Chest Dis. 1999; 54: 61–66.
7. 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.
8. Bardsley P.A., Howard P., DeBacker W. et al. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. Eur. Respir. J. 1991; 4: 308–310.
9. Bardsley P.A., Howard P., Tang O. et al. Sequential treatment with low dose almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. Ibid. 1992; 5: 1054–1061.
10. Bell R.C., Mullins R.C., West L.G. et al. The effect of almitrine bismesylate on hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1986; 105: 342–346.
11. Block A.J., Boyson P.G., Wynne J.W. The origin of cor pulmonale, a hypothesis. Chest 1979; 75: 109.
12. Bromet N., Singlas E. Pharmacocinetique clinique du bismesilate d'almitrine. Presse Med. 1984; 13: 2071–2077.
13. Bury T., Jeannot J.P., Ansquer J.C., Radermecker M. Dose-response and pharmacokinetic study with almitrine bismesylate after single oral administrations in COPD patients. Eur. Respir. J. 1989; 2: 49–55.
14. Castaing Y., Manier G., Varenne N., Guenard H. Almitrine orale et distribution des rapports V_A/Q dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1981; 17: 917–932.

15. Castaing Y., Manier G., Guenard H. Improvement in ventilation-perfusion relations by almitrine in patients with chronic obstructive pulmonary disease during mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 910-916.
16. Chedru F., Nodzenski R., Dunand J.F. Peripheral neuropathy during treatment with almitrine. *Br. Med. J.* 1985; 290: 896.
17. 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.
18. 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.
19. Chuchalin A.G., Avdeev S.N. Epidemiology and management of COPD in Russia. In: Similowski T., Whitelaw W.A., Derenne J.-P., eds. *Clinical management of stable COPD*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2002. 987-1006.
20. Clark M.J., Bader G., Ansquer J.C. Le bismesilate d'almitrine diminue le nombre des infections bronchiques et des hospitalisations chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive. Un témoin du contrôle de l'évolutive de la maladie sur plus de 1000 malades. *Sem. Hop.* 1988; 64: 2363-2368.
21. Connaughton J.J., Douglas N.J., Morgan A.D. Almitrine improves oxygenation when both awake and asleep in patients with hypoxia and carbon dioxide retention caused by chronic bronchitis and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 206-210.
22. Cooper C.B., Waterhouse J., Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax* 1987; 42: 105-110.
23. De Backer W., Vermeire P., Bogaert E. et al. Almitrine has no effect on gas exchange after bilateral carotid body resection in severe chronic airflow obstruction. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1985; 21: 427-432.
24. 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.; 2002. 383-404.
25. Duroux P., Simonneau G., Lockhart A., Harf A. Modification des rapports ventilation-perfusion par le bismesilate d'almitrine chez le bronchitique chronique. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1982; 18 (suppl.4): 337-338.
26. Escourrou P., Simonneau G., Ansquer J.C. et al. A single orally administered dose of almitrine improves pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 562-567.
27. Evans T.W., Tweney J., Waterhouse J.C. et al. Almitrine bismesylate and oxygen therapy in hypoxic cor pulmonale. *Thorax* 1990; 45: 16-21.
28. Fletcher E.C., Miller J., Divine G.W. et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions about 60 mm Hg. *Chest* 1987; 92: 604-608.
29. Fletcher E.C., Luckett R.A., Goodnight-White S.A. et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime P_{aO_2} above 60 mm Hg. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1070-1076.
30. Fletcher E.C. Nonconventional indications for LTOT: isolated nocturnal oxygen therapy in chronic lung disease. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 1999; 54: 67-71.
31. Gerard M., Leger P., Couturier J.C., Robert D. Ten cases of peripheral neuropathy during treatment with almitrine in COPD patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 69 (suppl.146): 591-596.
32. Gherardi R., Benvenuti C., Lefonc J.L. et al. Peripheral neuropathy in patients treated with almitrine bismesylate. *Lancet* 1985; 1: 1247-1250.
33. 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, April 2001. 1-100.
34. 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.
35. Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G. et al. Evolution comparative de la PaO_2 chez des patients BPCO modérément hypoxémiques traités par almitrine versus placebo pendant un an. *Rev. Mal. Respir.* 2001; 18 (4, pt 2): S15-S17.
36. Gothe B., Cherniack N.S., Bachand R.T. et al. Long-term effects of almitrine bismesylate on oxygenation during wakefulness and sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1988; 84: 436-444.
37. Grassi V., Bottino G., Blasi A., Grassi C. La première expérience Italienne avec bismesylate d'almitrine. *Rev. Mal. Respir.* 1985; 2 (suppl.1): S53-S60.
38. Jarratt J.A., Morgan C.N., Twomey J.A. et al. Neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre electrophysiological and clinical study. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 517-524.
39. Hawrylkiewicz I., Jedrzejewska-Makowska M., Gorecka D., Zielinski J. Effects of almitrine and oxygen on ventilation and gas exchange in patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64: 512-516.
40. Howard P. Hypoxia, almitrine, and peripheral neuropathy. *Thorax* 1989; 44: 247-250.
41. Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide. Epidemiology and incidence. *Chest* 2000; 117: 1S-4S.
42. Lambropoulos S., Chatzipappas A., Tsekos G., Tsantoulis K. The role of almitrine bismesylate in acute respiratory failure. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 69 (suppl.146): 657-661.
43. MacNee W., Zielinski J. *Survival*. *Eur. Respir. Mon.* 2000, 5 (13): 7-15.
44. Marmo E. The pharmacological properties of almitrine bismesylate. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 69: 619-632.
45. Marsac J. The assessment of almitrine bismesylate in the long-term treatment of chronic obstructive bronchitis. *Ibid.* 1986; suppl.146: 685-693.
46. 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.
47. Melot C., Naeije R., Rothschild T. et al. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. *Chest* 1983; 83: 528-533.
48. 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.
49. O'Donohue W.J. Home oxygen therapy. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 535-545.
50. Payen D., Muret J., Beloucif S. et al. Inhaled nitric oxide, almitrine infusion, or their coadministration as a treatment of severe hypoxemic focal lung lesions. *Anesthesiology* 1998; 89: 1157-1164.
51. Prefaut C., Bourgoignie-Karaini D., Ramonatxo M. et al. A one year double blind follow-up of blood gas tensions and haemodynamics in almitrine bismesylate therapy. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 41-50.
52. Rigaud D., Dubois F., Godart J. et al. Effets de l'almitrine sur la ventilation et la perfusion régionales chez l'insuffisant respiratoire chronique. *Rev. Fr. Mal. Respir.* 1980; 8: 605-616.
53. Rigaud D., Dubois F., Godart J. et al. Modification des relations ventilation-perfusion dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives après prise d'almitrine. *Lyon Med.* 1981; 245: 491-496.
54. Ringbaek T.J., Viskum K., Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 38-42.
55. Roch A., Papazian L., Bregeon F. et al. High or low doses of almitrine bismesylate in ARDS patients responding to inhaled NO and receiving norepinephrine? *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1737-1743.
56. Rodman D.M., Voelkel N.F. Regulation of vascular tone. In: Crystal R.G., West J.B., Weibel E.R., Barnes P.J., eds. *The lung: scientific foundations*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. 1473-1492.

57. 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.
58. Saadian 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.
59. Stavchansky S., Dolusio J.T., Macleod C.M. et al. Single oral dose proportionality pharmacokinetics of almitrine bismesylate in humans. *Biopharm. Drug. Dispos.* 1989; 10: 229–237.
60. Tenaillon A., Dolusio J.T., Macleod C.M. et al. One year administration of almitrine bismesylate (Vectarion) to chronic obstructive pulmonary disease patients: pharmacokinetic analysis. *Ibid.* 247–255.
61. Stradling J.R., Nicholl C.G., Cover D. et al. Pattern of breathing and gas exchange following oral almitrine bismesylate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; suppl.126: 255–264.
62. Suggett A.J., Jarratt J.A., Proctor A., Howard P. Almitrine and peripheral neuropathy. *Lancet* 1985; 2: 830–831.
63. Tenaillon A., Labrousse S., Longchal J. et al. Effets de l'almitrine chez les insuffisants respiratoires chroniques en poussées asphyxiques traitées par la ventilation artificielle. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1980; 16: 203P–208P.
64. Tenaillon A., Salmons J.P., Coulaud J.M. et al. Les effets de l'almitrine par voie orale dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives traitées par la ventilation artificielle. *Lyon Med.* 1981; 245(8): 487–490.
65. Voisin C., Wallaert B., Aerts C., Grosbois J.M. Action of almitrine bismesylate on the oxidant activities of alveolar macrophages. *Rev. Med. Interne* 1985; 6: 45–52.
66. Voisin C., Howard P., Ansquer J.C. Almitrine bismesylate: a long-term placebo-controlled double-blind study in COAD — Vectarion International Multicentre Study Group. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23 (suppl.11): 169s–182s.
67. Voisin C. The hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its management. *Wiad. Lek.* 1998; 51: 11–14.
68. Von Euler U.S., Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1946; 12: 301–320.
69. Wagner P.D., Dantzker D.R., Dueck R. et al. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 1977; 59: 203–216.
70. Wagner P.D., Rodriguez-Roisin R. Clinical advances in pulmonary gas exchange. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 883–888.
71. Watanabe S., Kanner R.E., Cuttillo A.G. et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1989; 140: 1269–1273.
72. Weitzenblum E., Schrijen F., Apprill M. et al. One year treatment with almitrine improves hypoxaemia but does not increase pulmonary artery pressure in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 1215–1222.
73. 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.
74. Winkelmann B.R., Leinberger H., Hertrich F.F. et al. Acute and chronic effects of low dose almitrine bismesylate in the treatment of chronic bronchitis and emphysema. *Eur. J. Med.* 1992; 1: 469–481.
75. Winkelmann B.R., Kullmer T.H., Kneissl D.G. et al. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105: 1383–1391.
76. Yamaguchi K., Mori M., Kawai A. et al. Inhomogeneties of ventilation and the diffusing capacity to perfusion in various chronic lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 86–93.
77. Zielinski J., Sliwinski P., Tobiasz M., Gorecka D. Long-term oxygen therapy in Poland. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1993; 48 (5): 479–480.
78. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Ibid.* 1997; 52: 43–47.

Поступила 03.09.02

© ЦОЙ А.Н., АРХИПОВ В.В., 2002

УДК 616.24–036.12–085.23

А.Н.Цой, В.В.Архипов

ФОРМОТЕРОЛ (ФОРАДИЛ) В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Последние годы отмечены определенной сменой вех в вопросах фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Благодаря этому постепенно уходят в прошлое привычные многим поколениям врачей бронхолитики длительного действия для приема внутрь, а их место занимают β_2 -адреностимуляторы (Б2АС) длительного действия. Отношение к этой новой группе препаратов также стремительно меняется. Если несколько лет назад Б2АС длительного действия воспринимались с известной долей иронии как дорогостоящая альтернатива частому применению сальбутамола, то в последние годы эти лекарственные средства стали незаме-

мым компонентом фармакотерапии бронхиальной астмы и ХОБЛ, а уникальные преимущества этих препаратов позволяют по-новому взглянуть на соотношение их стоимости и эффективности.

Эксперты Глобальной инициативы по ХОБЛ [3] рекомендуют применять Б2АС длительного действия при умеренном и тяжелом течении ХОБЛ (уровень доказательности А) исходя из способности этих лекарственных средств положительно влиять на динамику симптомов заболевания и качество жизни больных.

Б2АС длительного действия первоначально приоритетно назначались больным с бронхиальной аст-