

С.Н.Авдеев, А.С.Соколов, А.Г.Чучалин

**ПРИМЕНЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО СИМПАТОМИМЕТИКА
ВЕНТТОКОЛА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE USE OF THE HOME SYMPATHOMIMETIC VENTTocol FOR TREATMENT OF SEVERE EXACERBATION
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S.N.Avdeev, A.S.Sokolov, A.G.Chuchalin

Summary

The open comparative study of efficacy of two drugs — *Gen-Salbitamol* (*Gen-Pharma*, Canada) and *Salgim* (VNC BAV — Russia) for treatment of severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was carried out. Two groups of COPD patients which were comparable in demographic and functional parameters received *Gen-Salbutamol* and *Salgim* correspondingly in the same doses — 2.5 mg via compressor nebulizer "Pulmo-Neb" (*DeVilbiss*, USA). The efficacy of the drugs was evaluated by external breathing parameters, peak volume flow, subjective intensity of dyspnea according to the visual analogue scale, gas and electrolyte arterial blood analysis. The mean FEV₁ increase for patients received *Gen-Salbutamol* was 16.9% in 60 min. and 18.7% for the second group. The maximum PVF meanings were registered in 120—180 min. After inhalation of both of drugs. There was not statistically significant difference between all the parameters in the equal periods of time in both of groups ($p>0.05$). The adverse effects (tremor, tachycardia, headache, dryness in oral cavity) were observed in both of groups with the same frequency and did not require to abolish the drug or to be corrected. The clinical efficacy of those two drugs was quite the equal. Thus, they can be used successfully for the treatment of COPD exacerbation.

Резюме

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности препаратов сальбутамола — *Gen-Salbutamol* (*Gen-Pharma*, Канада) и Сальгим (ВНЦ БАВ, Россия) при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Две группы больных ХОБЛ, сравнимые по демографическим и функциональным показателям получали соответственно *Gen-Salbutamol* и Сальгим в одинаковых дозах — 2,5 мг при помощи компрессорного небулайзера "Pulmo-Neb" (*DeVilbiss*, США). Эффективность препаратов оценивали с помощью показателей функции внешнего дыхания, пиковой объемной скорости (ПОС), субъективной выраженности одышки по визуальной аналоговой шкале, газового и электролитного состава артериальной крови. Средний прирост ОФВ₁ в группе больных, получавших *Gen-Salbutamol*, составил 16,9% через 60 минут, а во второй группе — 18,7%. Максимальные значения ПОС отмечались через 120—180 минут после ингаляции обоих препаратов. Не было отмечено статистически значимых различий между двумя группами по всем показателям в равные временные промежутки ($p>0,05$). Побочные эффекты (тремор, сердцебиение, головная боль, сухость во рту) наблюдались одинаково часто в обеих группах и не требовали отмены препаратов или медикаментозной коррекции. Клиническая эффективность обоих препаратов оказалась практически одинаковой, и они могут с успехом быть использованы при лечении обострений ХОБЛ.

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является одной из самых частых причин обращения больных за медицинской помощью [2]. Традиционная терапия этого состояния включает бронхолитики, антибиотики и отхаркивающие препараты. Наряду с потерей эластического каркаса и фиброзом (необратимые причины обструкции), основными факторами бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ являются воспаление и повышение мышечного

тонуса бронхов (обратимые причины обструкции) [10]. Поэтому назначение бронходилататоров (симпатомиметиков и антихолинергических препаратов) является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ [8].

Немаловажное значение должно придаваться не только классу назначаемых препаратов, но и способу их доставки. Ингаляционный путь введения бронходилататоров при терапии обструктивных заболеваний легких более предпочтителен, так как по сравнению

с оральными препаратами ингаляционные препараты обладают более быстрым действием и сопровождаются меньшим числом побочных эффектов. В настоящее время известно только четыре типа ингаляционных систем: дозированный ингалятор (ДИ), дозированный ингалятор и спейсер, ингалятор сухой пудры и небулайзер. Каждая из систем имеет свои преимущества и недостатки. Так, недостатки дозированных ингаляторов — необходимость выполнения форсированного маневра, проблемы координации вдоха пациента и высвобождения препарата, эффект “холодного фреона” на мягкое небо с последующим рефлекторным прерыванием вдоха — становятся часто непреодолимым препятствием для правильного использования ингаляционной техники при обострении обструктивных заболеваний легких, сопровождающихся выраженным ограничением экспираторного потока (ХОБЛ и бронхиальная астма) [21]. В данных ситуациях, особенно при терапии тяжелых и пожилых больных, более предпочтительно использование ингаляционной техники при помощи небулайзера. Несмотря на имеющиеся недостатки (относительно высокая стоимость ингалятора; длительное время ингаляции; громоздкость аппарата), небулайзеры разрешают проблемы координации вдоха и ингаляции, увеличивают депозицию лекарственного вещества в дыхательных путях, т.е. обеспечивают гарантированное поступление достаточной дозы препарата [19].

В нашей стране ингаляционная техника с использованием небулайзеров применяется недостаточно широко. Кроме субъективных причин существуют и объективные: на сегодняшний день на российском рынке практически отсутствуют бронхорасширяющие препараты для небулизации. В последние годы были разработаны отечественные симпатомиметические препараты — “Сальбутамол” в виде дозированного ингалятора, порошок ингалятор “Сальбен”, таблетки длительного действия “Сальтос” [1]. Появился и препарат сальбутамола в виде раствора “Венттокол” (ВНЦ БАВ), который может быть использован для ингаляций при помощи небулайзера. Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности препарата “Венттокол” при обострении ХОБЛ. В задачи исследования входило сравнение препарата с зарубежными аналогами по влиянию на бронхиальную проводимость, выраженность диспноэ, функцию сердечно-сосудистой системы, газовый состав и электролиты артериальной крови, развитие побочных эффектов.

Материалы и методы

В исследование были включены 43 больных с ХОБЛ, диагноз был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [8]. Все пациенты отвечали критериям тяжелого обострения ХОБЛ: усиление одышки, кашля, затруднение отхождения мокроты, повышение степени ее гнойности и снижение показателя объема форсированного выдоха (FEV₁) за одну секунду менее 1,0 л [8]. Из исследования исключались пациенты с пневмонией, застойной сердечной недостаточностью,

раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии, а также пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД), и больные, нуждавшиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с рН < 7,3). От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование имело слепой, сравнительный дизайн. Первая группа получала ингаляционную терапию Венттоколом (ВНЦ БАВ, Россия), вторая группа — препарат сравнения *Gen-Salbutamol* (сальбутамол) (“*Gen-Pharma*”, Канада). Оба препарата применяли в виде 0,1% раствора по 2,5 мл на ингаляцию (2,5 мг/ингаляция). Растворители не использовали. Ингаляцию препаратов проводили при помощи небулайзера “*Pulmo-Neb*” (*DeVilbiss*, США) и компрессора “*Pulmo-Aide*” (*DeVilbiss*, США); фиксированный воздушный поток — 6 литров в минуту до полного осушения камеры небулайзера (*dry chamber*).

Терапия симпатомиметиками, антихолинергическими препаратами и теофиллинами короткого действия прекращалась за 8 часов до начала исследования, ни один пациент на момент исследования не получал глюкокортикостероиды и теофиллины пролонгированного действия.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой поток-объем на компьютерном спирометре *Flowscreen* (“*Erich Jaeger*”, *Wurzburg*, Германия). Визуальное изображение в реальном времени позволяло контролировать выполнение пациентами дыхательных маневров и вносить коррективы. Измерения проводились в вертикальном сидячем положении с использованием носового зажима. Пациенты были тщательно проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров. При анализе спирометрии использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁), форсированный среднеэкспираторный поток (FEF₂₅₋₇₅). Оценку полученных результатов проводили при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского Сообщества Стали и Угля [23].

Пиковую скорость выдоха (PEF) определяли при помощи пикфлоуметра *Mini-Wright* (“*Clement Clarke*”, Ирландия) по стандартной методике [14].

Газовый анализ артериальной крови проводили экспресс-методом на автоматических анализаторах ABL-3 ABL-330 (“*Radiometer*”, Дания). Забор крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Определение уровня электролитов артериальной крови проводили при помощи автоматического анализатора “*CibaCorning*”. Анализ газов и электролитов проводили у 20 больных (по 10 из каждой группы).

Клиническое исследование включало оценку диспноэ, частоту дыхательных движений (ЧДД), частоту сердеч-

Таблица 1

Характеристика пациентов с ХОБЛ

Характеристика пациентов	1-я группа (Gen-Salbutamol) n=21	2-я группа (Венттокол) n=22
Возраст, лет	62,3±4,4	61,8±2,5
Пол: М/Ж	15/6	14/8
Длительность заболевания, лет	24±7	22±8
Курильщики	16	17
FEV ₁ , л	0,79±0,28	0,81±0,25
FVC, л	2,08±0,68	1,98±0,78
PaO ₂ , мм рт. ст.	64,3±4,1	62,5±4,0
PaCO ₂ , мм рт. ст.	41,3±3,3	40,7±3,1

ных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления (АДсист и АДдиаст).

Субъективный уровень диспноэ оценивался пациентом самостоятельно по интервальной шкале Борга (1—10 баллов: 0 — нет одышки, 10 — максимальная одышка) [7].

Клинические показатели и параметры ФВД оценивались до начала и через 30 и 60 минут от начала терапии. Газовый анализ крови и электролиты оценивались до начала и через 60 минут от начала терапии. Показатель PEF определяли до ингаляции препаратов и затем каждый час в течение 6 часов.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ "Statistica for Windows, Release 4.3. StatSoft, Inc." Все числовые данные представлены как $mean \pm SD$. Достоверность различий количественных показателей между группами определяли при помощи критерия *Mann-Whitney U-test*, качественные различия между группами (побочные эффекты) вычислялись при помощи *Fisher's exact test*. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного *t*-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

В исследование было включено 43 пациента, которые были разбиты на две группы, сходные по клиническим, демографическим (возраст, пол) и функциональным показателям (табл.1). 1-я группа ($n=21$) получала ингаляционную терапию *Gen-Salbutamol*, 2-я группа ($n=22$) Венттоколом.

Результаты

Изменение ФВД в ходе ингаляционной терапии.

Оба препарата оказались сравнимыми по влиянию на показатели ФВД: отмечалось умеренное повышение показателей FEV₁ и FVC через 30 и 60 минут после ингаляции препарата (рис.1). Средний прирост FEV₁ в группе больных, получавших *Gen-Salbutamol*, составил 12,6% через 30 минут и 16,9% через 60 минут, а во 2-й группе — 14,2 и 18,7% соответственно. Прирост показателя FVC оказался несколько выше в обеих группах: 15,2 и 20,7% в 1-й группе и 15,4 и 19,8% во 2-й группе в те же сроки. Не было отмечено статис-

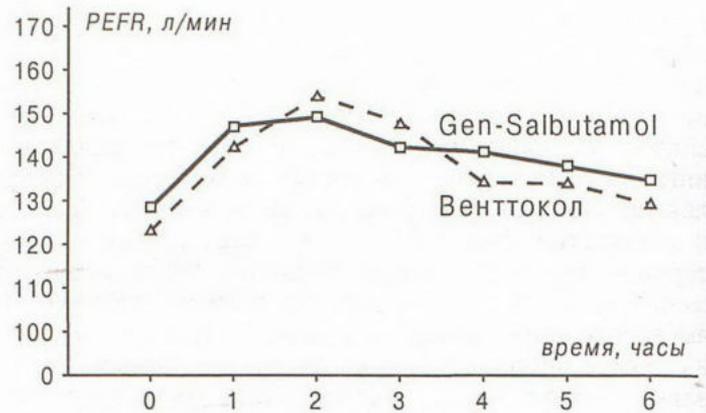


Рис.1. Средние ($mean$) показатели PEF после ингаляции препаратов сальбутамола (*Gen-Salbutamol* и Венттокол).

тически значимых различий между двумя группами в равные временные промежутки ($p > 0,05$). Изменения показателя FEV₂₅₋₇₅ в обеих группах также практически не различались: исходно — 9,9±4,2%, через 30 минут — 12,0±4,7%, через 60 минут — 12,3±4,9% у больных, ингалировавших *Gen-Salbutamol*, и, соответственно, 10,1±5,6%, 12,1±5,9% и 13,0±7,3% — у больных, получавших терапию Венттоколом.

Динамика показателя PEF на протяжении 6 часов после ингаляции оказалась сходной в обеих группах (рис.2). Максимальный прирост PEF наблюдался в течение первых 1—3 часов после ингаляции, и этот эффект практически нивелировался к 5-му часу терапии.

Влияние ингаляционных симпатомиметиков на клинические показатели. В обеих группах отмечены выраженные положительные изменения клинического статуса в течение первых 0,5—1 часа после ингаляции симпатомиметиков. Наблюдалось субъективное уменьшение выраженности диспноэ, снижение тахипноэ; уменьшение выраженности тахикардии; уменьшение систолического артериального давления через 30 и 60 минут терапии. Различия между двумя группами в одинаковые временные периоды были статистически незначимы ($p > 0,05$). Показатели диастолического артериального давления практически не изменились.

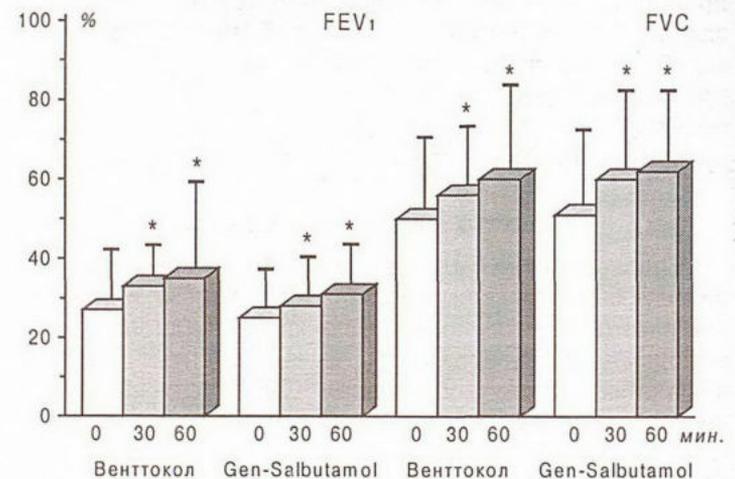


Рис.2. Показатели FEV₁ (%) и FVC (%) после ингаляции препаратов сальбутамола (*Gen-Salbutamol* и Венттокол). * — $p < 0,05$ (внутри группы).

Таблица 2

Клинические показатели больных ХОБЛ

	Gen-Salbutamol n=21	Венттокол n=22
Диспноэ, баллы		
исходно	3,6±1,8	3,8±2,5
30 минут	2,4±1,7*	2,3±2,0*
60 минут	2,2±1,9*	2,0±1,8*
ЧДД, мин⁻¹		
исходно	23,1±4,1	24,5±5,2
30 минут	21,1±5,1	22,3±4,7*
60 минут	21,0±3,1*	20,4±3,4*
ЧСС, мин⁻¹		
исходно	101±7	107±11
30 минут	89±5*	94±7*
60 минут	87±5*	89±7*
АД сист, мм рт. ст.		
исходно	136±8	121±6
30 минут	124±8*	120±7
60 минут	118±11*	110±5*
АД диаст, мм рт. ст.		
исходно	82±5	87±9
30 минут	81±4	83±5
60 минут	78±4	84±7

Примечание. * — $p < 0,05$.

Динамика показателей диспноэ, ЧДД, ЧСС, АД сист. и АД диаст в течение первого часа терапии представлена в табл. 2.

Изменение газового состава артериальной крови и электролитов. В обеих группах наблюдалось незначительное, но статистически значимое снижение напряжения кислорода в артериальной крови: в среднем на 4,2 и 3,4 мм рт. ст. через 60 минут после ингаляции Gen-Salbutamol и Венттокола, соответственно (табл. 3).

Также в обеих группах было отмечено достоверное снижение концентрации калия в артериальной крови, в среднем на 0,3 и 0,4 ммоль/л через 1 час после терапии.

Различия между группами не были статистически достоверными. Показатели PaCO_2 pH и Na^+ практически не изменились.

Побочные эффекты. Ингаляционная терапия обоими препаратами сальбутамола хорошо переносилась пациентами. Среди субъективных побочных эффектов наблюдались сердцебиение, тремор, головная боль и сухость во рту (табл. 4), не было выявлено различий по частоте развития нежелательных реакций между пациентами двух сравниваемых групп. Ни в одном случае развитие побочных эффектов не препятствовало дальнейшему проведению ингаляционной терапии препаратами Gen-Salbutamol или Венттокола.

Таблица 3

Газовый состав артериальной крови и электролиты

	Gen-Salbutamol n=10	Венттокол n=10
PaO_2, мм рт. ст.		
исходно	64,3±4,1	62,5±4,0
60 минут	60,1±5,0*	58,0±4,9
PaCO_2, мм рт. ст.		
исходно	41,3±3,3	40,7±3,1
60 минут	42,4±3,1	41,2±2,6
pH		
исходно	7,38±0,09	7,38±0,04
60 минут	7,38±0,06	7,37±0,07
Na, ммоль/л		
исходно	137,0±4,2	140,0±2,9
60 минут	138,0±3,3	139,5±3,2
K, ммоль/л		
исходно	4,4±0,3	4,6±0,4
60 минут	4,1±0,3*	4,2±0,5*

Примечание. * — $p < 0,05$.

Обсуждение

Роль бронходилататоров и оценка их эффекта при обострении ХОБЛ. Несмотря на то, что ХОБЛ, в отличие от бронхиальной астмы, характеризуется “необратимой” обструкцией дыхательных путей, бронходилататоры являются препаратами первой линии терапии ХОБЛ как при лечении стабильного состояния, так и обострения заболевания [9]. В первую очередь, пациенты, не отвечающие на один из бронходилататоров, могут иметь хороший прирост функциональных показателей при использовании бронходилататора другого класса [18]. Во-вторых, у больных ХОБЛ может наблюдаться вариабельность обструкции дыхательных путей, которая в свою очередь отражается и на вариабельности ответа на бронходилататоры [3]. Т.е. пациенты, у которых отсутствовал достоверный ответ на бронходилататоры в один из дней, могут отвечать на тот же препарат на следующий день. В-третьих, задачи терапии бронходилататорами при ХОБЛ более “скромные”, чем при бронхиальной астме. Даже небольшое повышение проходимости дыхательных путей у больных

Таблица 4

Побочные эффекты препаратов сальбутамола

	Gen-Salbutamol	Венттокол
Сердцебиение	4	3
Тремор	3	3
Головная боль	2	0
Сухость во рту	1	2

ХОБЛ может привести к снижению сопротивления дыхательных путей и уменьшению работы дыхания, значительному улучшению клинических симптомов, особенно если бронходилатация сопровождается снижением дыхательного усилия в динамической гиперинфляции ("воздушной ловушки") [25]. И, наконец, некоторые бронходилататоры обладают полезными экстрапульмональными эффектами, которые не могут быть выявлены при исследовании только функции внешнего дыхания (улучшение систолической функции миокарда в основном за счет снижения сосудистого сопротивления в большом и малом кругах кровообращения, повышение мукоцилиарного клиренса, повышение силы и выносливости дыхательной мускулатуры).

Основными препаратами при терапии обострения ХОБЛ являются β_2 -агонисты и антихолинергические препараты, которые, по сравнению с теофиллином, считаются более сильными бронходилататорами и обладают меньшим числом побочных эффектов [26]. Эффективность данных препаратов при обострении ХОБЛ примерно одинакова, преимуществом β_2 -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергиков — высокая безопасность и хорошая переносимость [11].

В нашем исследовании продемонстрирована хорошая эффективность препаратов селективного β_2 -агониста салбутамола, причем новый российский препарат Венттокол практически не отличался от зарубежного аналога *Gen-Salbutamol*. После однократной ингаляции салбутамола наблюдалось достоверное повышение показателей FEV₁ (средний прирост FEV₁ через 1 час составил 16,9% при приеме *Gen-Salbutamol* и 18,7% после Венттокола). Полученные результаты соответствуют данным других исследователей. Так, в работе *O'Driscoll et al.* средний прирост PEF при терапии бронходилататорами 47 больных с обострением ХОБЛ составил 19% [20], и был даже выше — в среднем 33% через 90 минут после терапии небулизированным симпатомиметиком 32 больных с обострением ХОБЛ в исследовании *Karpel et al.* [11]. Изменения показателей ФВД, отражающие ответ на бронходилататоры в период обострения заболевания, значительно превышают прирост функциональных показателей (FEV₁, PEF) во время стабильного состояния (<15%), так как прирост зависит от исходного уровня бронхиальной обструкции [24].

Ответ на бронходилататоры может оцениваться не только по изменению показателя FEV₁, так у больных ХОБЛ значительное уменьшение тяжести диспноэ и повышение толерантности к физическим нагрузкам после приема бронходилататоров может наблюдаться и при отсутствии значимых изменений FEV₁ [12]. Следует помнить, что возможно улучшение показателей жизненной емкости легких (VC) и форсированной жизненной емкости легких (FVC) и без изменения показателя FEV₁ [13]. В нашем исследовании наблюдался несколько больший прирост показателя FVC, чем FEV₁ (до 20,7 и 19,8% через час после ингаляции *Gen-Salbutamol* и Венттокола). Кроме функциональных показателей, для оценки эффекта бронходилататоров

предлагается использовать показатели, отражающие диспноэ и физическую работоспособность, так как именно эти признаки являются основными клиническими симптомами ХОБЛ [13]. Мы наблюдали достоверное снижение выраженности диспноэ больных, оцененное по интервальной шкале Борга, в ответ на терапию салбутамолом.

Путь доставки лекарственного препарата. Для лечения больных ХОБЛ мы использовали наиболее признанный метод введения симпатомиметиков в условиях госпитальной помощи — ингаляционную терапию при помощи небулайзера [17].

В настоящее время проведено несколько исследований по сравнению методов ингаляционной техники бронходилататоров при обострении ХОБЛ. Считается, что оптимальной ингаляционной техникой доставки препарата при обострении обструктивных болезней легких являются ДИ в комбинации со спейсером либо небулайзеры [17]. Достоинством этих методов ингаляции является отсутствие необходимости выполнения форсированного маневра и четкой координации вдоха и высвобождения вещества. Преимуществом комбинации ДИ-спейсер является снижение использованной дозы препаратов примерно в 6 раз по сравнению с небулайзерами и, вследствие этого, значительный экономический эффект [16]. Однако всетаки использование небулайзеров имеет большие преимущества при лечении тяжелых больных с выраженным диспноэ, так как ингаляционная техника не зависит от усилия больного, не требует кооперации пациента и контроля медицинским персоналом правильности использования ингаляционной техники. В некоторых исследованиях было показано преимущество небулайзеров перед другими средствами доставки. Так, в исследовании *Maguire et al.* сравнивалась эффективность симпатомиметика метапротеренола, назначаемого при помощи небулайзера и при помощи ДИ со спейсером, у больных с обострением обструктивных заболеваний легких. У пациентов с ХОБЛ, получавших терапию при помощи небулайзера, наблюдался больший прирост показателя FVC ($p < 0,05$; $25,5 \pm 6,7\%$), чем у пациентов 2-й группы ($5,8 \pm 4,7\%$) [15].

Berry et al. провели исследование по применению ингаляционных β_2 -агонистов у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ. Пациенты были рандомизированы в две группы: получавшие альбутерол (салбутамола) при помощи небулайзера и при помощи дозированного ингалятора и спейсера. Оба метода доставки препарата оказались достаточно эффективными, однако прирост показателей FEV₁ и FVC оказался больше выраженным в группе пациентов, получавших симпатомиметик при помощи небулайзера [6].

Доза препаратов. Не вполне решены вопросы об оптимальной дозе препаратов при использовании ДИ и спейсера. Ведется дискуссия об адекватной дозе и кратности использования β_2 -агонистов при обострении ХОБЛ. Обычно дозирование осуществляют эмпирически, основываясь на ответе больного на лечение и развитие побочных эффектов [2]. При использовании

небулайзера обычным режимом является назначение салбутамола в дозе 2,5 мг каждые 4—6 часов в течение первых 24—48 часов терапии или до стабилизации клинической картины [19]. Ответ на небулизированный салбутамола наблюдается обычно в течение 10—15 минут, если же облегчение симптомов отсутствует, то назначают повторные ингаляции. При тяжелом обострении ХОБЛ кратность введения симпатомиметиков может быть значительно увеличена — возможно назначение препаратов каждые 30—60 минут до достижения клинического эффекта [2]. Такие большие дозы β_2 -агонистов при обострении ХОБЛ, по сравнению с периодом стабильного течения заболевания, объясняются повышением клиренса препаратов вследствие значительного увеличения общего метаболизма.

Побочные эффекты. Применение ингаляционных симпатомиметиков может быть ограничено развитием побочных эффектов, которые развиваются вследствие системной абсорбции препаратов. Наиболее частыми осложнениями при терапии β_2 -агонистами является триада симптомов: тахикардия, гипоксемия и гипокалиемия. У наших больных мы наблюдали снижение частоты сердечных сокращений, что может быть объяснено снижением выраженности бронхиальной обструкции, уменьшением нагрузки на аппарат дыхания, снижением бивентрикулярной постнагрузки вследствие снижения сосудистого сопротивления в большом и малом кругах кровообращения, уменьшением диспноэ и связанного с ней повышенного симпатического тонуса [29].

Основным механизмом нарастания гипоксемии является β_2 -индуцированная легочная вазодилатация, в т.ч. и в регионах с низкими значениями соотношения вентиляции/перфузии, что приводит к дальнейшему ухудшению вентиляционно-перфузионных соотношений и нарастанию гипоксемии [4]. Стимуляция β_2 -агонистами скелетных мышц и увеличение потребления кислорода мышцами является еще одним механизмом усугубления гипоксемии [5]. В нашем исследовании наблюдалось умеренное снижение PaO_2 , в среднем до 4,0 мм рт. ст. Настоящий неблагоприятный эффект заслуживает внимания у больных с более выраженными расстройствами газообмена ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.) и не является препятствием для терапии β_2 -агонистами, так как может быть легко устранен назначением кислородотерапии.

Гипокалиемия, развивающаяся при терапии β_2 -агонистами, также вносит значительный вклад в развитие аритмогенного эффекта этих препаратов. Снижение сывороточного калия развивается в результате перемещения калия из экстрацеллюлярного пространства в клеточные отделы, в основном скелетные мышцы, данный эффект связан с прямой стимуляцией натриево-калиевых насосов, связанных с мембраной миоцитов [28]. В нашем исследовании на фоне ингаляционного введения препаратов салбутамола наблюдалось лишь умеренное снижение концентрации калия в крови, которое в среднем не превышало 0,4 ммоль/л, что практически не имеет какого-либо клинического значения.

Таким образом, новый отечественный препарат Венттокол, назначаемый в виде ингаляций при помощи небулайзера, обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении обострения ХОБЛ. Препарат Венттокол в виде раствора для небулизации хорошо переносится, не вызывает выраженных побочных реакций и является безопасным препаратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов А.С., Скачилова С.Я., Бабарсков Е.В., Павлов В.М. Некоторые особенности отечественных лекарственных форм β_2 -агонистов // Пульмонология.— 1996.— № 3.— С.34—41.
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.152.— P.S77—S120.
3. Anthonisen N.R. Chronic obstructive pulmonary disease. Recent advances in pharmacotherapy // Can. Med. Assoc. J.— 1988.— Vol.138.— P.503—510.
4. Ballester E., Reyes A., Roca J. et al. Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma: effects of salbutamol and 100% oxygen // Thorax.— 1989.— Vol.44.— P.815—824.
5. Barbera J.A., Roca J., Ferrer A. et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol.10.— P.1285—1291.
6. Berry R.B., Shinto R.A., Wong F.H. et al. Nebulizer vs spacer for bronchodilator delivery in patients hospitalized for acute exacerbations of COPD // Chest.— 1989.— Vol.96.— P.1241—1246.
7. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion // Med. Sci. Sport Exerc.— 1982.— Vol.14.— P.436—447.
8. ERS-Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— P.1398—1420.
9. Friedman M. Changing practices in COPD. A new pharmacologic treatment algorithm // Chest.— 1995.— Vol.107.— Suppl.5.— P.194S—197S.
10. Jeffery P.K. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma // Thorax.— 1998.— Vol.53.— P.129—136.
11. 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.— Vol.98.— P.835—839.
12. Kesten S., Rebeck A.S. Management of chronic obstructive pulmonary diseases // Drugs.— 1989.— Vol.38.— P.160—174.
13. Kuhl D.A., Agiri O.A., Mauro L.S. Beta-agonists in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Pharmacother.— 1994.— Vol.28.— P.1379—1388.
14. Lebowitz M.D. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease // Pediat. Pulmonol.— 1991.— Vol.11.— P.166—174.
15. Maguire G.P., Newman T., DeLorenzo L.J. et al. Comparison of a hand-held nebulizer with a metered dose inhaler-spacer combination in acute obstructive pulmonary diseases // Chest.— 1991.— Vol.100.— P.1300—1305.
16. Mandelberg A., Chen E., Noviski N., Priel I.E. Nebulized wet aerosol treatment in emergency department — is it essential? Comparison with large spacer device for metered-dose inhaler // Ibid.— 1997.— Vol.112.— P.1501—1505.
17. Muers M.F. The rational use of nebulizers in clinical practice // Eur. Respir. Rev.— 1997.— Vol.7, № 44.— P.189—197.
18. Nisar M., Earis J.E., Pearson M.G., Calverley P.M.A. Acute bronchodilator trial in chronic obstructive pulmonary disease // Amer. Rev. respir. Dis.— 1992.— Vol.146.— P.555—559.
19. O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G. et al. Nebulizer salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction // Lancet.— 1989.— Vol.1.— P.1418—1420.
20. O'Driscoll B.R. Nebulizers for chronic obstructive pulmonary diseases // Thorax.— 1997.— Vol.52.— Suppl.2.— P.S49—S52.

21. *Pedersen S.* Inhalers and nebulizers: which to choose and why // *Respir. Med.*— 1996.— Vol.90.— P.69—77.
22. *Petty T.L.* Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease // *Textbook of Critical Care* / Eds W.C Shoemaker et al.— Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1989.— P.558—565.
23. *Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6.— Suppl.16.— P.5—40.
24. *Rees P.J.* Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary diseases // *Eur. Respir. Mon.*— 1998.— Vol.3, № 7.— P.135—149.
25. *Scorodin M.S.* Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Arch. intern. Med.*— 1993.— Vol.153.— P.814—828.
26. *Siefkin A.D.* Optimal pharmacologic treatment of the critically ill patients with obstructive airways disease // *Amer. J. Med.*— 1996.— Vol.100.— Suppl.1A.— P.54S—61S.
27. *Turner J.R., Corkery K.J., Eckman D.E. et al.* Equivalence of continuous flow nebulizer and metered dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction // *Chest.*— 1988.— Vol.93.— P.476—481.
28. *Tveskov C., Djurhuus M.S., Klitgaard N.A.H., Egstrup K.* Potassium and magnesium distribution, ECG changes, and ventricular ectopic beats during β_2 -adrenergic stimulation with terbutaline in healthy subjects // *Ibid.*— 1994.— Vol.106.— P.1654—1659.
29. *Ziment I.* The β_2 -agonist controversy // *Ibid.*— 1995.— Vol.107.— Suppl.— P.198S—205S.

Поступила 14.01.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК [616.248+616.24-036.12]-053.2-092

Ю.Б.Белюсов, С.В.Лукьянов, Е.В.Середа, А.С.Духанин, О.Ф.Лукина, В.И.Сахнин

ПУРИНОВЫЕ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Российский государственный медицинский университет, НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

PURINE AND GLUCOCORTICIDS RECEPTORS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC
BRONCHO-PULMONARY DISEASES ACCOMPANIED BY BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME

Yu.B.Belousov, S.V.Lukjanov, E.V.Sereda, A.S.Dukhanin, O.Ph.Lukina, V.I.Sakhnin

Summary

Using radioligand method has allowed to find out that the children suffering from bronchial obstructive diseases demonstrate the purine receptors disorders expressed in increase A_1/A_2 receptors ratio. This ratio is reliably higher in bronchial asthma children than in children with asthmatic or recurrent bronchitis, chronic pneumonia and *Kartagener's* syndrome as well as in adult bronchial asthmatic patients. Children with *Kartagener's* syndrome have reduction in binding ability of glucocorticoid receptors and compensatory increase in their concentration. Theophylline therapy leads to decrease of A_1/A_2 receptors ratio. This fact correlates to the improvement in the value of forced expiratory volume for 1 second.

Резюме

С использованием радиолигандного метода обнаружено, что у детей с бронхообструктивными заболеваниями отмечаются нарушения пуриновой рецепции, выражающиеся в повышении соотношения количества A_1/A_2 рецепторов. У детей с бронхиальной астмой это соотношение достоверно выше, чем у детей с астматическим или рецидивирующим бронхитом, хронической пневмонией и синдромом Картагенера и у взрослых больных бронхиальной астмой. У детей с синдромом Картагенера отмечается снижение связывающей способности глюкокортикоидных рецепторов и компенсаторное увеличение их концентрации. Терапия теофиллином приводит к снижению соотношения количества A_1/A_2 рецепторов. Этот факт коррелирует с возрастанием объема форсированного выдоха за первую секунду.

Дисфункция клеточных рецепторов является одной из основных причин гиперреактивности бронхов при бронхиальной астме (БА) [4]. В регуляции тонуса бронхов большое значение имеет, в частности, состояние пуриновой и глюкокортикоидной рецепции [3].

Как известно, аденозин активирует как A_1 -, так и A_2 -пуриновые (аденозиновые, ксантиновые) рецепторы. Стимуляция A_1 -рецепторов приводит к уменьшению внутриклеточного содержания цАМФ, повышению уровня ионов кальция в цитоплазме и бронхокон-