

Влияние адъювантного применения ацетазоламида с неинвазивной вентиляцией легких у больных с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких

А.К.Со¹, Г.С.Нуралиева^{2,3}, С.Н.Авдеев^{2,3}, А.Г.Чучалин¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Со Аунг Кьяв — аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 437-32-63; e-mail: dr.aksoe2010@gmail.com

Нуралиева Галия Сериковна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Резюме

При широком использовании неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) улучшаются исходы лечения лиц с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью (ОДН) за счет снижения потребности в интубации трахеи. При обострении ХОБЛ часто развиваются смешанные нарушения кислотно-щелочного состояния, такие как сочетание респираторного ацидоза и метаболического алкалоза. Не исключено, что коррекция метаболического алкалоза, например с помощью препарата ацетазоламид (АЦЕТ), также может сыграть положительную роль. Однако клинических данных по оценке применения АЦЕТ при НВЛ у больных с обострением ХОБЛ крайне мало. **Целью** исследования явилась оценка эффективности краткосрочного лечения АЦЕТ у больных с обострением ХОБЛ и гиперкапнической ОДН, получающих НВЛ. **Материалы и методы.** В проспективном исследовании «случай—контроль» принимали участие пациенты ($n = 20$), соответствовавшие критериям включения. Перед включением больных в исследование регистрировались клинические признаки, индекс коморбидности Чарлсона, показатели клинической оценки тяжести состояния по шкале APACHE II, газового состава артериальной крови (ГАК) и уровень электролитов сыворотки крови. Пациенты группы «случай» получали АЦЕТ 500 мг в день в течение 3 дней; их показатели сравнивались с таковыми в контрольной группе, в которой АЦЕТ не применялся. Ежедневно регистрировались и сравнивались клинические параметры, показатели ГАК и уровень электролитов сыворотки крови, потенциальные побочные эффекты и продолжительность пребывания в стационаре. **Результаты.** Между 2 группами никаких существенных различий в отношении исходных характеристик, сопутствующих заболеваний и приема препаратов не отмечено. Средняя продолжительность пребывания в стационаре была значительно меньше в группе АЦЕТ. По результатам внутригруппового анализа показано значительное улучшение клинических параметров и всех показателей ГАК в обеих группах, начиная с 1-го дня. По результатам межгруппового анализа в группе АЦЕТ отмечены статистически значимые улучшения показателей систолического артериального давления, частоты дыхательных движений и насыщения артериальной крови кислородом на 4-й день; на 3-й день выявлено значительное снижение парциального давления углекислого газа в артериальной крови, pH и содержания бикарбоната в плазме крови. Никаких побочных эффектов в обеих группах не отмечено. **Заключение.** Адъювантное применение АЦЕТ с НВЛ представляет эффективным, предотвращает алкалоз после НВЛ и способствует сокращению времени пребывания в стационаре при обострении ХОБЛ и смешанных метаболических нарушениях — респираторном ацидозе и метаболическом алкалозе. **Ключевые слова:** обострение хронической обструктивной болезни легких, неинвазивная вентиляция легких, острая дыхательная недостаточность, метаболический алкалоз.

Для цитирования: Со А.К., Нуралиева Г.С., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Влияние адъювантного применения ацетазоламида с неинвазивной вентиляцией легких у больных с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 177–184. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-177-184

Adjuvant acetazolamide in patients with acute severe exacerbation of COPD and noninvasive ventilation

Aung Kyaw Soe¹, Galiya S. Nuralieva^{2,3}, Sergey N. Avdeev^{2,3}, Aleksandr G. Chuchalin¹

- 1 – N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 2 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 3 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Aung Kyaw Soe, Postgraduate student, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (926) 437-32-63; e-mail: dr.aksoe2010@gmail.com
Galiya S. Nuralieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Senior Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: galia32@yandex.ru
Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru
Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Abstract

The aim of the study was to investigate an efficacy of short-term treatment with acetazolamide (ACET) in patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD) and noninvasive ventilation (NIV). **Methods.** This was a prospective case-control study. The study involved 20 patients. Inclusion criteria were as follows: AECOPD; $pH > 7.33$; $PaCO_2 > 48$ mmHg; $HCO_3^- > 26$ mmol/L; and treatment with NIV. Clinical characteristics, Charlson comorbidity index, APACHE II score, arterial blood gases, and serum electrolytes were recorded before inclusion. Patients were defined as cases when they had received ACET (500 mg per day) for 3 days; they were compared to a matched control group who did not receive ACET. Clinical parameters, arterial blood gases, serum electrolytes, potential adverse effects, and length of hospital stay were monitored daily. **Results.** No significant differences in baseline characteristics, comorbidities, or concomitant drugs used were found between the groups. Mean duration of hospital stay was significantly shorter in the ACET group (16.2 ± 8.4 days vs 19.1 ± 2.8 days; $p = 0.023$). An iIntra-group analysis showed a significant improvement in clinical and arterial blood gas parameters in both groups already in the first day of the treatment. In the ACET group, systolic blood pressure (SBP), respiratory rate (RR), and SpO_2 significantly improved at day 4 (112.5 ± 4.9 mmHg vs 125 ± 7.1 mmHg ($p = 0.001$); 15.2 ± 1.1 min $^{-1}$ vs 17.1 ± 0.9 min $^{-1}$ ($p = 0.001$) and $94.7 \pm 1.1\%$ vs $92.3 \pm 0.8\%$ ($p = 0.0001$), respectively). There was a significant decrease in $PaCO_2$, pH and HCO_3^- at day 3 (48 ± 3.8 mmHg vs 52.4 ± 5.3 mmHg ($p = 0.0288$); 7.374 ± 0.4 vs 7.502 ± 0.17 ($p = 0.0015$) and 26.4 ± 2.8 mmol/L vs 36.9 ± 4.1 mmol/L ($p = 0.00001$), respectively) and day 4 (44 ± 2.4 mmHg vs 48.4 ± 4.6 mmHg ($p = 0.0115$); 7.387 ± 0.02 vs 7.480 ± 0.02 ($p = 0.00001$) and 24.2 ± 2.1 mmol/L vs 35.6 ± 3.0 mmol/L ($p = 0.00001$), respectively) in the ACET group. No adverse events were recorded in both groups. **Conclusions.** ACET adjuvant to NIV appears to be effective and could prevent post-NIV alkalosis occurrence and could reduce the length of hospital stay in patients with AECOPD and mixed metabolic disorders (respiratory acidosis and metabolic alkalosis).

Key words: acute exacerbation of COPD, noninvasive ventilation, respiratory failure, metabolic alkalosis.

For citation: Soe A.K., Nuralieva G.S., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Adjuvant acetazolamide in patients with acute severe exacerbation of COPD and noninvasive ventilation. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 177–184 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-177-184

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смерти в мире [1]. Естественное течение заболевания отмечено обострениями, которые оказывают влияние на прогноз у пациентов с ХОБЛ [2]. Обострение ХОБЛ является причиной внутрибольничной летальности в 8–32 % случаев [3, 4]. Особенно неблагоприятен прогноз при хронической гиперкапнии и гипоксии, ожидаемая продолжительность жизни составляет ≤ 3 лет [5]. В настоящее время широкое использование неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) позволило улучшать исходы обострения ХОБЛ с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью (ОДН) за счет снижения потребности в интубации трахеи [6].

Основные нарушения кислотно-щелочного состояния (КЩС) у больных с ХОБЛ во время обострения – это респираторный ацидоз и метаболический алкалоз. Метаболический алкалоз возникает, когда концентрация H^+ в интерстициальном пространстве снижается на фоне повышенного содержания бикарбоната в плазме крови (HCO_3^-) [7]. В случае метаболического алкалоза у больных с обострением ХОБЛ могут снизиться активность дыхательного центра и сердечный выброс [8, 9]. Несмотря на то, что у больных с обострением ХОБЛ отмечается улучшение общего прогноза, уровень смертности из-за нарушений КЩС все-таки остается высоким; обострение ХОБЛ оказывает также влияние и на результаты лечения [10].

Метаболический алкалоз приводит к длительной гиповентиляции и появлению смешанного наруше-

ния КЩС, что может вызвать трудности при отлучении от искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [11]. По результатам Кохрейновского обзора (2010) о клиническом применении ацетазоламида (АЦЕТ) у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ ($n = 84$), нуждающихся в инвазивной механической вентиляции, показано, что АЦЕТ может привести к небольшому увеличению парциального давления кислорода (PaO_2) и снижению парциального давления углекислого газа ($PaCO_2$) в артериальной крови [12]. Имеется только 1 исследование, в котором оценивается влияние АЦЕТ на больных с обострением ХОБЛ во время НВЛ [13]. Клинических данных об использовании АЦЕТ у больных с обострением ХОБЛ и смешанными нарушениями КЩС на фоне НВЛ крайне мало.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности краткосрочного лечения АЦЕТ у больных с обострением ХОБЛ при сочетании респираторного ацидоза и метаболического алкалоза, получающих НВЛ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В течение 6 мес. (с сентября 2017 г. по февраль 2018 г.) в университетской клинике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И.Пирого-

ва» Минздрава России) проведено наблюдательное исследование «случай—контроль». Критерием включения пациентов в исследование являлись обострение ХОБЛ, клинически определяемое по наличию ≥ 2 следующих признаков и симптомов: нарастание одышки, усиление кашля, увеличение количества или гнойности мокроты, признаки ОДН, требующей НВЛ в течение первых 24 ч после госпитализации. Таким образом, в исследование были включены пациенты с обострением ХОБЛ и признаками ОДН со смешанными нарушениями КЩС — респираторным ацидозом и метаболическим алкалозом ($\text{PaCO}_2 > 48$ мм рт. ст.; $\text{pH} > 7,33$; $\text{HCO}_3^- > 26$ ммоль / л).

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом; от всех пациентов перед включением в исследование получено письменное информированное согласие. При поступлении в стационар оценивались клинические характеристики больных, такие как индекс коморбидности Чарлсона [14], тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II [15], газовой состав артериальной крови (ГАК) и электролиты сыворотки крови. Больные группы «случай» получали АЦЕТ (500 мг в день) в течение 3 дней; полученные показатели сравнивались с таковыми в контрольной группе, в которой терапия АЦЕТ не проводилась.

На момент госпитализации в клинику ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И.Пирогова» Минздрава России пациенты были сопоставимы по возрасту и спирометрическим параметрам (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); соотношение ОФВ_1 / ФЖЕЛ), параметры ГАК (pH , PaO_2 , PaCO_2 , соотношение PaO_2 и фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2); насыщение кислородом артериальной крови (SaO_2) и электролитов (Na^+ , K^+ и HCO_3^-)). Тяжесть заболевания, рассчитанная в течение первых 24 ч после поступления, оценивалась по шкале АРАСНЕ II.

Все пациенты получали стандартное лечение обострения ХОБЛ в соответствии с рекомендациями Международной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD, 2017) — ингаляционные бронхолитические препараты, системные глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон 20–40 мг в день), проводилась также эмпирическая антибактериальная терапия в соответствии с местной бактериальной устойчивостью и сопутствующими заболеваниями [16]. Клинические параметры, значения ГАК, показатели электролитов сыворотки, потенциальные побочные эффекты контролировались ежедневно в течение 5 дней и затем сравнивались между двумя группами. Также между двумя группами проводилось сравнение всех стратегий лечения (применение бронходилататоров, антибактериальных препаратов, диуретиков, способов вентиляции).

Неинвазивная вентиляция. Больные обеих групп получали неинвазивную респираторную поддержку

с помощью аппарата *Vivo 30 Bi-Level Ventilator* (BREAS, Швеция). Вначале устанавливалось постоянное положительное давление во время вдоха (IPAP) и выдоха (EPAP) (14 и 4–5 см вод. ст. соответственно). Затем IPAP увеличивалась на 2–5 см вод. ст. каждые 10 мин до стандартного максимального давления 20–25 см вод. ст. до тех пор, пока не достигались терапевтический ответ или порог переносимости пациента. За время нахождения в стационаре все пациенты получали НВЛ в течение как минимум 24 ч в сутки. Для каждого пациента использовалась ороназальная маска; для поддержания целевого значения $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ назначалась дополнительная кислородотерапия через контур.

Забор крови для определения газового состава артериальной крови. Забор крови производился с помощью автоматически наполняющихся шприцев PICO 70® (*Radiometer*, Дания) из лучевой артерии не позднее чем через 15 мин после прекращения оксигенотерапии; анализ проводился с помощью анализатора крови RAPIDLab® 1200 Systems (*Siemens*, Германия) за 30 мин до ежедневного назначения АЦЕТ.

Назначение ацетазоламида. При включении в исследование пациенты получали разовую дозу АЦЕТ (500 мг перорально) (*Diacarb*®, *Polpharma*, Польша). Затем назначение АЦЕТ (500 мг в день перорально) контролировалось в соответствии с результатами ГАК ежедневно в 09.00 утром. Прием АЦЕТ прекращался через 3 дня или при полном регрессировании метаболического алкалоза (бикарбонат натрия < 22 ммоль / л) или явлении декомпенсированного ацидоза (артериальный $\text{pH} < 7,33$).

Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica 10 StatSoft*®. Сравнение исходных характеристик 2 групп проводилось при необходимости при использовании критерия χ^2 или точного теста Фишера. Непрерывные переменные выражались как среднее $\pm SD$, а подгруппы сравнивались по критериям Стьюдента или Манна–Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики больных. В течение 6 мес. (с сентября 2017 по февраль 2018 г.) в пульмонологическом отделении клиники ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И.Пирогова» Минздрава России у пациентов с ОДН ($n = 55$) проводилась НВЛ. В исследование включены больные ($n = 20$: 3 (15 %) — женщины; средний возраст ($\pm SD$) — $65,8 \pm 9,2$ года) с выявленными смешанными нарушениями КЩС для краткосрочного лечения с помощью АЦЕТ ($n = 10$); результаты сопоставлялись попарно с контрольной группой ($n = 10$). Причиной ОДН у 47 пациентов являлось обострение ХОБЛ.

Исходные характеристики, спирометрические данные и сопутствующие заболевания всех включенных в исследование пациентов в сравнении приведены в табл. 1. При поступлении в стационар основные характеристики, спирометрические данные и сопут-

ствующие заболевания в обеих группах были одинаковыми. Также сравнение параметров ГАК (рН; $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$; PaO_2 ; PaCO_2 и бикарбоната) существенной разницы не показано (табл. 2). У всех госпитализированных проводилась НВЛ (среднее ИРАР / ЕРАР — $25 \pm 3 / 6 \pm 1$ см вод. ст.). До поступления в стационар ни один из пациентов не получал диуретики. При терапии бронходилататорами, ГКС, антибактериальными препаратами и петлевыми диуретиками различий не отмечено.

Влияние ацетазоламида на клинические показатели. По результатам внутригруппового анализа показано значительное улучшение клинических параметров (частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений (ЧДД), систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление, SpO_2) в обеих группах, начиная уже с 1-го дня. По результатам межгруппового анализа в группе АЦЕТ отмечены статистически значимые улучшения САД, ЧДД и SpO_2 на 4-й день ($112,5 \pm 4,9$ мм рт. ст. vs $125 \pm 7,1$ мм рт. ст. ($p = 0,001$); $15,2 \pm 1,1$ мин⁻¹ vs $17,1 \pm 0,9$ мин⁻¹ ($p = 0,001$) и $94,7 \pm 1,1$ % vs $92,3 \pm 0,8$ % ($p = 0,0001$) соответственно).

Влияние ацетазоламида на параметры ГАК. По результатам внутригруппового анализа в обеих группах также показано значительное улучшение параметров ГАК (PaCO_2 , PaO_2 и $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$), начиная с 1-го дня.

Таблица 1
*Сравнение основных характеристик, спирометрических данных и сопутствующих патологий при поступлении**

Table 1
*A comparison of clinical signs, lung function and comorbidity at admission**

Параметры	Случай, n = 10	Контроль, n = 10
Основная характеристика		
Возраст, годы	$63,00 \pm 9,88$	$68,70 \pm 7,82$
Женщины, n (%)	1 (10)	2 (20)
Рост, см	$170,20 \pm 3,79$	$173,00 \pm 6,27$
Масса тела, кг	$78,60 \pm 9,16$	$81,10 \pm 13,04$
Индекс массы тела, кг / м ²	$26,70 \pm 3,53$	$26,90 \pm 4,09$
Индекс курения, пачко-лет	$44,0 \pm 15,6$	$41,0 \pm 11,0$
Спирометрия		
ОФВ ₁ , л	$0,84 \pm 0,19$	$0,87 \pm 0,18$
ОФВ ₁ , %	$28,70 \pm 9,63$	$29,50 \pm 6,46$
ФЖЕЛ, л	$1,86 \pm 0,50$	$1,74 \pm 0,46$
ФЖЕЛ, %	$50,1 \pm 13,1$	$45,90 \pm 13,99$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	$47,36 \pm 12,25$	$51,55 \pm 9,84$
Коморбидные состояния		
Индекс коморбидности Чарлсона	$5,50 \pm 2,55$	$5,80 \pm 1,75$
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	8 (80)	9 (90)
Гипертония, n (%)	10 (100)	9 (90)
Язвенная болезнь, n (%)	5 (50)	3 (30)
Желчекаменная болезнь, n (%)	5 (50)	3 (30)
Цереброваскулярные заболевания, транзиторные ишемические атаки, n (%)	4 (40)	2 (20)

Примечание: * — $p > 0,05$ (различия статистически недостоверны); ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.
Note. *, the difference is not statistically significant ($p > 0,05$).

Значительное снижение рН в группе АЦЕТ началось с 3-го дня, но со 2-го дня стало подниматься и в контрольной группе, что привело к пост-НВЛ метаболическому алкалозу. Несмотря на то, что в группе АЦЕТ уровень HCO_3^- значительно снижался с 1-го дня, существенных изменений того же показателя в контрольной группе не наблюдалось.

Во время межгруппового анализа в группе АЦЕТ установлены статистически значимые улучшения PaCO_2 , рН и HCO_3^- на 3-й ($48 \pm 3,8$ мм рт. ст. vs $52,4 \pm 5,3$ мм рт. ст. ($p = 0,0288$), $7,374 \pm 0,4$ vs $7,502 \pm 0,17$ ($p = 0,0015$) и $26,4 \pm 2,8$ ммоль / л vs $36,9 \pm 4,1$ ммоль / л ($p = 0,00001$) соответственно) и 4-й день ($44 \pm 2,4$ мм рт. ст. vs $48,4 \pm 4,6$ мм рт. ст. ($p = 0,0115$); $7,387 \pm 0,02$ vs $7,480 \pm 0,02$ ($p = 0,00001$) и $24,2 \pm 2,1$ ммоль / л vs $35,6 \pm 3,0$ ммоль / л ($p = 0,00001$) соответственно), однако различий показателей PaO_2 или $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ ($p > 0,05$) не выявлено (рис. 1–3). Между группами не отмечено значительной разницы в электролитах (Na^+ , K^+ , Cl^-), но в группе АЦЕТ отмечена тенденция к снижению уровня калия.

Влияние ацетазоламида на продолжительность пребывания в клинике. Среди вторичных результатов продолжительность пребывания в клинике (длительность НВЛ) была значительно меньше в группе АЦЕТ по сравнению с контрольной группой ($16,2 \pm 8,4$ дня vs $19,1 \pm 2,8$ дня; $p = 0,023$).

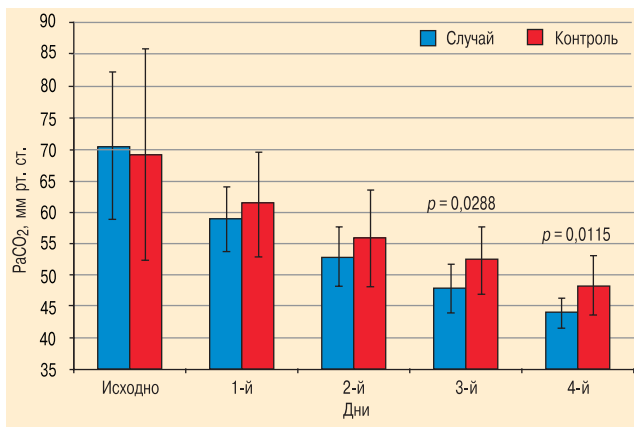
К настоящему времени проведено лишь небольшое число клинических исследований, посвящен-

Таблица 2
*Основные лабораторные, инструментальные исследования и газовый состав крови при поступлении**

Table 2
*Main laboratory parameters and blood gases at admission**

Параметры	Случай, n = 10	Контроль, n = 10
СДЛА, мм рт. ст.	$45,90 \pm 14,36$	$46,4 \pm 19,4$
Мочевина, ммоль / л	$7,3 \pm 4,3$	$8,63 \pm 3,97$
Креатинин, мкмоль/л	$101,2 \pm 45,2$	$101,70 \pm 18,42$
Шкала АРАСНЕ II, баллы	$18,0 \pm 2,9$	$15,80 \pm 1,14$
ГАК и электролиты		
рН	$7,339 \pm 0,040$	$7,343 \pm 0,030$
PaO_2 , мм рт. ст.	$47,7 \pm 4,7$	$50,8 \pm 6,4$
$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$	$178,3 \pm 11,5$	$178,9 \pm 14,6$
PaCO_2 , мм рт. ст.	$70,5 \pm 11,9$	$69,1 \pm 16,6$
HCO_3^- , ммоль / л	$35,80 \pm 4,34$	$35,8 \pm 6,8$
Na^+ , ммоль / л	$140,4 \pm 4,9$	$139,3 \pm 5,2$
K^+ , ммоль / л	$4,29 \pm 0,40$	$4,28 \pm 0,56$
Cl^- , ммоль / л	$97,2 \pm 3,8$	$96,6 \pm 7,8$

Примечание: * — $p > 0,05$ (различия статистически недостоверны); СДЛА — среднее давление в легочной артерии; ГАЗ — газовый состав артериальной крови; PaO_2 — парциальное давление кислорода, PaCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; FiO_2 — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; HCO_3^- — содержание бикарбоната в плазме крови.
Note. *, the difference is not statistically significant ($p > 0,05$).

Рис. 1. Динамическое изменение PaCO_2

Примечание: PaCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови.

Figure 1. Change in PaCO_2

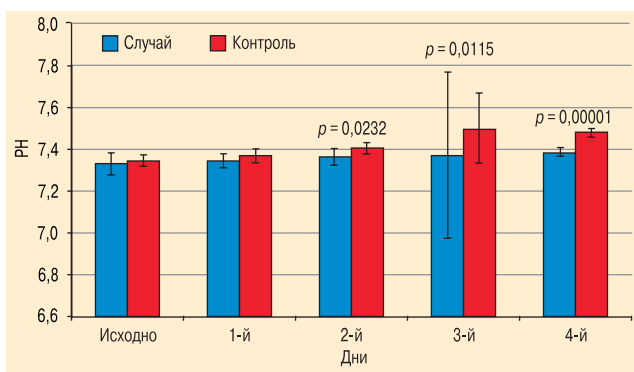
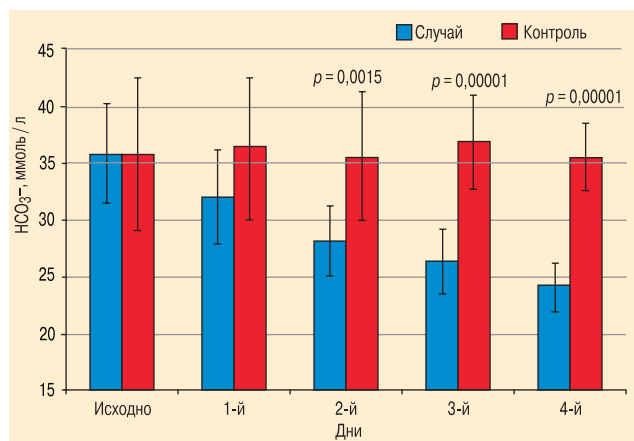


Рис. 2. Динамическое изменение pH

Figure 2. Change in pH

Рис. 3. Динамическое изменение HCO_3^-

Примечание: HCO_3^- — содержание бикарбоната в плазме крови.

Figure 3. Change in HCO_3^-

Note. HCO_3^- : plasma level of bicarbonates.

ных нарушениях КЩС у пациентов с ХОБЛ, но есть данные о том, что у примерно $\frac{1}{3}$ таких больных отмечаются комбинированные нарушения, среди которых наиболее часто встречается смешанный респираторный ацидоз с метаболическим алкалозом [17]. Наличие смешанного нарушения КЩС не только усложняет клиническую картину и патофизиологию заболевания, но и создает трудности в диагностике и лечении [18].

Предложен также ступенчатый подход, который мог бы помочь в определении наличия смешанных нарушений КЩС при наличии следующих факторов:

- негармоничные вариации бикарбонатов и PaCO_2 ;
- значительные изменения уровня бикарбонатов и PaCO_2 при нормальном значении pH;
- значительно отличающийся от ожидаемого компенсаторный ответ;
- Δ -коэффициент (соотношение Δ анионного разрыва и HCO_3^-) > 2 [19–21].

Энзим карбоангидразы (КА) играет важную роль в альвеолярно-капиллярном транспорте CO_2 , регуляции кислотно-щелочного и гидроэлектрического равновесия и контроле дыхания. Поскольку тяжелые обострения ХОБЛ осложняются повышением артериального CO_2 , основными представляющими интерес изохимидами являются КА II (роль в регулировании газообмена в легких и эритроцитах) и КА IV (роль в реабсорбции бикарбоната в почках, а также регулировании газообмена в легких) [22].

Ингибитор КА ацетазоламид исторически применялся в качестве стимулятора дыхания у пациентов с ХОБЛ. Классическое объяснение действия АЦЕТ как стимулятора дыхания заключается в ингибировании почечного фермента КА, который, в свою очередь, вызывает снижение уровня бикарбоната и pH в сыворотке крови. Во-первых, происходит снятие компенсаторной гиповентиляции. Во-вторых, последующий метаболический ацидоз вызывает стимуляцию периферических хеморецепторов в сонной артерии и центральных хеморецепторов (посредством подкисления спинномозговой жидкости), что, в свою очередь, вызывает увеличение минутной вентиляции за счет увеличения частоты дыхания [23].

Смешанные нарушения КЩС, по-видимому, являются относительно частым осложнением у пациентов с обострением ХОБЛ, получающих НВЛ. С этой точки зрения у 20 из 47 пациентов с обострением ХОБЛ отмечена ОДН с респираторным ацидозом и метаболическим алкалозом и показано, что при кратковременном применении АЦЕТ в дозировке 500 мг в сутки могут улучшиться как клинические показатели, так и параметры ГАК, особенно в конце лечения (5-й день). Значительное снижение pH в группе АЦЕТ началось с 3-го дня, но в контрольной группе со 2-го дня оно, наоборот, стало подниматься, что привело к пост-НВЛ метаболическому алкалозу. Несмотря на то, что с тех пор HCO_3^- с 1-го дня в группе АЦЕТ значительно снизился, в контрольной группе за то же время не отмечено изменения в HCO_3^- .

Помимо улучшения клинических результатов и показателей ГАК на фоне приема АЦЕТ также отмечено, что продолжительность пребывания в клинике и длительность НВЛ были значительно меньше в группе АЦЕТ по сравнению с контрольной. Эти данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований, в которых также отмечалось, что метаболический алкалоз является независимым предиктором более длительной НВЛ при гиперкапнии-

ской дыхательной недостаточности из-за обострения ХОБЛ. Никаких побочных эффектов, таких как потребность в интубации или смерти, не выявлено, кроме тенденции к небольшому снижению уровня калия в группе АЦЕТ, что свидетельствует о надежности и безопасности этого способа лечения.

По результатам аналогичного исследования V.Fontana et al., где наблюдались пациенты ($n = 11$) с обострением ХОБЛ и пост-НВЛ метаболическим алкалозом, показано, что при кратковременной терапии АЦЕТ в дозировке 500 мг 1 раз в день уже через 24 ч после 1-го приема могут улучшиться как клинические показатели, так и параметры ГАК. Кроме того, при 48-часовом введении АЦЕТ значительно сократилась продолжительность НВЛ [13].

В то же время по имеющимся данным единое мнение клинической пользы АЦЕТ при гиперкапнической ОДН на фоне обострения ХОБЛ отсутствует. Несмотря на то, что данные действительно подтверждают положительную роль АЦЕТ в борьбе с метаболическим алкалозом, в недавних исследованиях, включая 2 рандомизированных клинических [24, 25] и 2 ретроспективных исследования «случай—контроль» [26, 27], эффективность АЦЕТ при тяжелом обострении ХОБЛ, требующем ИВЛ, фактически не доказана ни по сокращению продолжительности в ИВЛ, ни по облегчению процесса отлучения от ИВЛ [28]. Возможно, это связано с различием в стратегии вентиляции (НВЛ vs ИВЛ), тяжестью заболевания и наличием других водно-электролитных нарушений у больных, включенных в указанные исследования. Различия в дозах, способах применения (перорально vs внутривенно) и продолжительности введения АЦЕТ также не могли оказать влияние на исходы.

Заключение

Таким образом, адьювантное применение АЦЕТ, по-видимому, является эффективным у больных с обострением ХОБЛ и смешанными метаболическими нарушениями (респираторным ацидозом и метаболическим алкалозом), находящихся на НВЛ. Использование АЦЕТ также может предотвратить появление пост-НВЛ алкалоза и уменьшить продолжительность пребывания в стационаре. Эти данные соответствуют результатам предыдущих исследований, где доказано, что метаболический алкалоз является независимым предиктором более длительной терапии НВЛ. Во время исследования никаких побочных эффектов не отмечено, кроме тенденции небольшого снижения уровня калия в группе АЦЕТ, что свидетельствует о надежности и безопасности этого способа лечения. Однако для более тщательной оценки влияния АЦЕТ на выживаемость требуются дальнейшие исследования, более длительные и масштабные по выборке пациентов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
2. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 234–241. DOI: 10.1183/09031936.05.00024804.
3. Sene M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 1995; 274 (23): 1852–1857. DOI: 10.1001/jama.1995.03530230038027.
4. Rivera-Fernandez R., Navarrete-Navarro P., Fernandez-Mondejar E. et al. Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (9): 2317–2324. DOI: 10.1097/01.CCM.0000233859.01815.38.
5. Melissa J.B., Erin M.T. Respiratory stimulant use in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38 (10): 1722–1725. DOI: 10.1345/aph.1E039.
6. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология.* 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249.
7. Heming N., Urien S., Fulda V. et al. Population pharmacodynamic modeling and simulation of the respiratory effect of acetazolamide in decompensated COPD patients. *PLoS ONE.* 2014; 9 (1): e86313. DOI: 10.1371/journal.pone.0086313.
8. Krintel J.J., Haxholdt O.S., Berthelsen P. et al. Carbon dioxide elimination after acetazolamide in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic alkalosis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1983; 27 (3): 252–254.
9. Berthelsen P. Cardiovascular performance and oxyhemoglobin dissociation after acetazolamide in metabolic alkalosis. *Intensive Care Med.* 1982; 8 (6): 269–274. DOI: 10.1007/BF01716736.
10. Bruno C.M., Valenti M. Acid-base disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiological review. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012; 2012: 915150. DOI: 10.1155/2012/915150.
11. Nigel R.W., Vivek K. Metabolic alkalosis in the critically ill. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2008; 36 (5): 497–510. DOI: 10.1080/10408369991239286.
12. Jones P., Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (1): CD002881. DOI: 10.1002/14651858.CD002881.
13. Fontana V., Santinelli S., Internullo M. et al. Effect of acetazolamide on post-NIV metabolic alkalosis in acute exacerbated COPD patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (1): 37–43. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/10126>
14. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383.
15. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13 (10): 818–829.
16. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at:

- <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 20 March, 2018].
- Saini V., Saini N., Kaur J. et al. Acid-base status in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Indian J. Clin. Biochem.* 1993; 8 (1): 36–38. DOI: 10.1007/BF02867721.
 - Guerin C., Nesme P., Leray V. et al. Quantitative analysis of acid-base disorders in patients with chronic respiratory failure in stable or unstable respiratory condition. *Respir. Care.* 2010; 55 (11): 1453–1463.
 - DuBose Jr.T.D. Clinical approach to patients with acid-base disorders. *Med. Clin. North Am.* 1983; 67 (4): 799–813. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)31178-6.
 - Fall P.J. A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. *Postgrad. Med.* 2000; 107 (3): 249–263. DOI: 10.3810/pgm.2000.03.957.
 - Sood P., Paul G., Puri S. Interpretation of arterial blood gas. *Indian J. Crit. Care Med.* 2010; 14 (2): 57–64. DOI: 10.4103/0972-5229.68215.
 - Pastorekova S., Parkkila S., Pastorek J. et al. Carbonic anhydrases: current state of the art, therapeutic applications, and future prospects. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2004; 19 (3): 199–229. DOI: 10.1080/14756360410001689540.
 - Swenson E.R. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1242–1247.
 - Rialp Cervera G., Raurich Puigdevall J.M., Morán Chorro I. et al. Effects of early administration of acetazolamide on the duration of mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease or obesity hypoventilation syndrome with metabolic alkalosis. A randomized trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 44: 30–37. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.03.002.
 - Faisy C., Meziani F., Planquette B. et al. Effect of acetazolamide vs placebo on duration of invasive mechanical ventilation among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 315 (5): 480–488. DOI: 10.1001/jama.2016.0019.
 - Bahloul M., Chaari A., Tounsi A. et al. Impact of acetazolamide use in severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring invasive mechanical ventilation. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2015; 5 (1): 3–8. DOI: 10.4103/2229-5151.152296.
 - Faisy C., Mokline A., Sanchez O. et al. Effectiveness of acetazolamide for reversal of metabolic alkalosis in weaning COPD patients from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (5): 859–863. DOI: 10.1007/s00134-010-1795-7.
 - Bahloul M., Ammar R., Bouattour A. et al. Effects of early administration of acetazolamide on the duration of mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: still far from the truth? *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (6): 1393–1395. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.41.
 - Sene M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995; 274 (23): 1852–1857. DOI: 10.1001/jama.1995.03530230038027.
 - Rivera-Fernandez R., Navarrete-Navarro P., Fernandez-Mondejar E. et al. Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (9): 2317–2324. DOI: 10.1097/01.CCM.0000233859.01815.38.
 - Melissa J.B., Erin M.T. Respiratory stimulant use in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38 (10): 1722–1725. DOI: 10.1345/aph.1E039.
 - Avdeev S.N. Noninvasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249 (in Russian).
 - Heming N., Urien S., Fulda V. et al. Population pharmacodynamic modeling and simulation of the respiratory effect of acetazolamide in decompensated COPD patients. *PLoS ONE*. 2014; 9 (1): e86313. DOI: 10.1371/journal.pone.0086313.
 - Krintel J.J., Haxholdt O.S., Berthelsen P. et al. Carbon dioxide elimination after acetazolamide in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic alkalosis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1983; 27 (3): 252–254.
 - Berthelsen P. Cardiovascular performance and oxyhemoglobin dissociation after acetazolamide in metabolic alkalosis. *Intensive Care Med.* 1982; 8 (6): 269–274. DOI: 10.1007/BF01716736.
 - Bruno C.M., Valenti M. Acid-base disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiological review. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012; 2012: 915150. DOI: 10.1155/2012/915150.
 - Nigel R.W., Vivek K. Metabolic alkalosis in the critically ill. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2008; 36 (5): 497–510. DOI: 10.1080/10408369991239286.
 - Jones P., Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; (1): CD002881. DOI: 10.1002/14651858.CD002881.
 - Fontana V., Santinelli S., Internullo M. et al. Effect of acetazolamide on post-NIV metabolic alkalosis in acute exacerbated COPD patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (1): 37–43. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/10126>
 - Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987; 40 (5): 373–383.
 - Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13 (10): 818–829.
 - GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 20 March, 2018].
 - Saini V., Saini N., Kaur J. et al. Acid-base status in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Indian J. Clin. Biochem.* 1993; 8 (1): 36–38. DOI: 10.1007/BF02867721.
 - Guerin C., Nesme P., Leray V. et al. Quantitative analysis of acid-base disorders in patients with chronic respiratory failure in stable or unstable respiratory condition. *Respir. Care.* 2010; 55 (11): 1453–1463.
 - DuBose Jr.T.D. Clinical approach to patients with acid-base disorders. *Med. Clin. North Am.* 1983; 67 (4): 799–813. DOI: 10.1016/S0025-7125(16)31178-6.

Поступила 20.03.18

References

- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
- Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 234–241. DOI: 10.1183/09031936.05.00024804.

20. Fall P.J. A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. *Postgrad. Med.* 2000; 107 (3): 249–263. DOI: 10.3810/pgm.2000.03.957.
21. Sood P., Paul G., Puri S. Interpretation of arterial blood gas. *Indian J. Crit. Care Med.* 2010; 14 (2): 57–64. DOI: 10.4103/0972-5229.68215.
22. Pastorekova S., Parkkila S., Pastorek J. et al. Carbonic anhydrases: current state of the art, therapeutic applications, and future prospects. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2004; 19 (3): 199–229. DOI: 10.1080/14756360410001689540.
23. Swenson E.R. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1242–1247.
24. Rialp Cervera G., Raurich Puigdevall J.M., Morán Chorro I. et al. Effects of early administration of acetazolamide on the duration of mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease or obesity hypoventilation syndrome with metabolic alkalosis. A randomized trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 44: 30–37. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.03.002.
25. Faisy C., Meziani F., Planquette B. et al. Effect of acetazolamide vs placebo on duration of invasive mechanical ventilation among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 315 (5): 480–488. DOI: 10.1001/jama.2016.0019.
26. Bahloul M., Chaari A., Tounsi A. et al. Impact of acetazolamide use in severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring invasive mechanical ventilation. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2015; 5 (1): 3–8. DOI: 10.4103/2229-5151.152296.
27. Faisy C., Mokline A., Sanchez O. et al. Effectiveness of acetazolamide for reversal of metabolic alkalosis in weaning COPD patients from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (5): 859–863. DOI: 10.1007/s00134-010-1795-7.
28. Bahloul M., Ammar R., Bouattour A. et al. Effects of early administration of acetazolamide on the duration of mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: still far from the truth? *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (6): 1393–1395. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.41.

Received March 20, 2018