

С.Н.Авдеев

Комбинированная терапия ипратропиумом и β_2 -агонистами при обострении хронической обструктивной болезни легких

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

S.N.Avdееv

Combined therapy with ipratropium bromide and β_2 -agonists in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Традиционная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) включает в себя антибиотики, бронхорасширяющие препараты, глюкокортикостероиды и кислород [1]. Назначение ингаляционных бронходилататоров является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ. Даже небольшое повышение проходимости дыхательных путей у больных ХОБЛ может привести к снижению сопротивления дыхательных путей и динамической легочной гиперинфляции, уменьшению работы дыхания и значительному улучшению клинических симптомов [2].

Традиционно больным с обострением ХОБЛ назначают либо ингаляционные β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол), либо ингаляционные антихолинергические препараты (ипратропиума бромид) [3]. Добавление к ингаляционной терапии парентеральных метилксантинов не приводит к дополнительному положительному эффекту [4].

Эффективность β_2 -агонистов и ипратропиума при обострении ХОБЛ примерно одинакова [5], преимуществом β_2 -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов — высокая безопасность и хорошая переносимость [6, 7]. Таким образом, в качестве терапии первого выбора при обострении ХОБЛ возможен выбор либо ипратропиума, либо β_2 -агониста [8].

Многие национальные руководства и эксперты при обострении ХОБЛ рекомендуют использование комбинированной терапии (антихолинергический препарат + β_2 -агонист) либо в виде фиксированных комбинаций (Беродуал = ипратропиум + фенотерол), либо в виде комбинации отдельных препаратов (например, ипратропиум + сальбутамол) [9–13]. Преимуществами комбинированной терапии являются: влияние препаратов на различные отделы бронхов (антихолинергические препараты — преимущественно на проксимальные, β_2 -агонисты — на дистальные); аддитивное действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов); различная продолжительность действия (более быстрое начало — у β_2 -агонистов, более пролонгированное действие — у антихолинергических препаратов); меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого из препаратов по сравнению с дозами препарата в виде монотерапии для достижения того же эффекта) [14].

Преимущество комбинированной терапии при обострении ХОБЛ, в отличие от обострения бронхиальной астмы (БА) или стабильного течения ХОБЛ, до сих пор остается предметом дискуссий [8, 15]. С одной стороны, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных с обострением ХОБЛ показано превосходство комбинации ипратропиум / β_2 -агонист над монотерапией данными препаратами [16, 17]. Многие эксперты рассматривают комбинированную терапию как оптимальную стратегию ведения обострения ХОБЛ [12], особенно при лечении больных ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью [13]. С. *Guerin et al.* показали, что при тяжелом обострении ХОБЛ ингаляционная терапия фенотеролом / ипратропиумом как при помощи небулайзера, так и при помощи дозированного ингалятора со спейсером позволяет эффективно снизить бронхиальное сопротивление дыхательных путей [13].

С другой стороны, ряд РКИ не выявил никаких достоинств комбинированной терапии перед монотерапией [18–22]. Метаанализ D. *C. McCrory* и C. *D. Brown*, опубликованный в библиотеке *Cochrane*, также не подтвердил преимуществ комбинированной терапии над монотерапией β_2 -агонистами у больных с обострением ХОБЛ [15]. Однако результаты мета-анализа были сделаны на основе изучения изменений показателя ОФВ₁ в первые 90 мин от начала терапии и были основаны всего на 3 РКИ.

Во-первых, при детальном анализе проведенных РКИ, посвященных проблеме эффективности комбинированной терапии при обострении ХОБЛ (таблица), оказалось что длительность большинства исследований колебалась от 60 до 180 мин, что явно недостаточно для оценки эффективности комбинированной терапии [17–19, 22]. Во-вторых, в проведенных РКИ изучались различные β_2 -агонисты, в т. ч. те, которые в настоящее время уже не используются (метапротеренол, изоэтарин) [7, 16]. В третьих, дозы β_2 -агонистов в данных исследованиях часто отличались от традиционно рекомендуемых при обострении ХОБЛ, например, однократные дозы небулизированного сальбутамола в разных исследованиях варьировались от 0,5 до 10 мг [19, 20]. В-четвертых, в некоторые РКИ кроме больных ХОБЛ были также включены больные с обострением БА [19, 20]. И, наконец, в-пятых, в проведенных РКИ,

в основном, принимали участие, за некоторым исключением [17], больные с легкими / умеренными обострениями ХОБЛ, в то время как данных об эффективности комбинированной терапии при тяжелом обострении ХОБЛ недостаточно.

В 2 исследованиях, где сравнение эффективности комбинированной терапии и монотерапии бронходилататорами проводилось у больных с тяжелым обострением ХОБЛ, было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии [16,17]. В исследовании *M.Shrestha et al.* проводилось сравнение монотерапии β_2 -агонистом изоэтаринном (препарат в настоящее время уже не используется) и комбинации изоэтарин / ипратропиум у 25 больных с обострением ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 40 %) в условиях отделения неотложной помощи. Ингаляционные препараты назначались при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) без спейсера. В конце исследования различий между группами терапии по показателям $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) выявлено не было, однако комбинированная терапия позволила сократить время пребывания больных в отделении по сравнению с больными, которым назначали только β_2 -агонист в среднем на 91 мин ($p < 0,05$) [16].

Преимущество комбинированной терапии при обострении ХОБЛ показано в работе *A.Fernandez et al.*: комбинация фенотерола 100 мкг и ипратропиума 40 мкг, назначаемая при помощи ДАИ, у пациентов с ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью, получающих респираторную поддержку, оказалась значительно эффективнее по влиянию на показатели механики дыхания (уровни давления в дыхательных путях, "внутреннее" положительное давление в конце выдоха, инспираторное сопротивление), чем монотерапия ипратропиумом ($p < 0,05$) [17].

P.Moayyedi et al. в самом длительном на сегодня РКИ (14 дней), включавшем 62 госпитализированных больных ХОБЛ (средний $ОФВ_1 - 0,78$ л), также не было показано преимуществ комбинации небулайзированной терапии салбутамолом 5 мг и ипратропиумом 0,5 мг 4 раза в сутки по сравнению с монотерапией салбутамолом 5 мг 4 раза в сутки. В 2 сравниваемых группах больных оказались сходными: длительность госпитализации (10,5 дней – в группе принимавших салбутамолом; 11,8 дней – в группе комбинированной терапии), длительность небулайзерной терапии (8,5 дня и 8,2 дня соответственно), выраженность субъективного улучшения и динамика функциональных показателей ($ОФВ_1$ и ФЖЕЛ) [21].

Таблица

Данные рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших эффективность монотерапии β_2 -агонистами и комбинации антихолинэргиков и β_2 -агонистов

Исследование	Число больных	Средние $ОФВ_1$ / ПСВ	Дизайн	Режим терапии	Способ назначения	Критерии оценки	Результаты
<i>A.S.Rebuck et al.</i> [18]	51	$ОФВ_1 - 0,69$ л	Р, ДС	Ипратропиум 0,5 мг + фенотерол 1,25 мг vs ипратропиум 0,5 мг vs фенотерол 1,25 мг	Небулайзер	$ОФВ_1$ через 45 мин и 90 мин	Нет различий между группами
<i>B.R.O'Driscoll et al.</i> [19]	47	ПСВ – 109–116 л/мин	Р, ДС	Ипратропиум 0,5 мг 1 раз + салбутамолом 10 мг vs салбутамолом 10 мг	Небулайзер	ПСВ через 60 мин	Нет различий между группами
<i>D.M.Patrick et al.</i> 1990	29	$ОФВ_1 < 60$ %	Р, ДС, Пер	Ипратропиум 80 мкг каждые 3 ч + салбутамолом 0,5 мг каждые 3 ч vs салбутамолом 0,5 мг каждые 3 ч	ДАИ (ипратропиум) Небулайзер (салбутамолом)	$ОФВ_1$ через 24 ч	Нет различий между группами
<i>M.Shrestha et al.</i> [16]	55	$ОФВ_1 < 40$ %	Р, ДС, Пер	Ипратропиум 54 мкг, затем 36 мкг 2 раза + изоэтарин 1,25 мг каждый час 4 раза vs изоэтарин 1,25 мг каждый час 4 раза	ДАИ	$ОФВ_1$ после ингаляции и при выписке	Более ранняя выписка больных (91 мин, $p < 0,05$) в группе комб. терапии
<i>A.Fernandez et al.</i> [17]	12	NA	Р, ДС, Пер	Ипратропиум 40 мкг vs ипратропиум 40 мкг + фенотерол 100 мкг	ДАИ (при проведении ИВЛ)	pH и газы крови REEPi и Rins через 60 мин	Более значимое REEP и Rins ($p < 0,05$) в группе комб. терапии
<i>P.Moayyedi et al.</i> [21]	62	$ОФВ_1 - 0,77$ л	Р, ДС	Ипратропиум 500 мкг + салбутамолом 5 мг 4 раза в сутки vs салбутамолом 5 мг 4 раза в сутки	Небулайзер	$ОФВ_1$ на 1, 3, 7 и 14-й день	Нет различий между группами
<i>Z.Koutsogiannis, A.-M.Kelly</i> [22]	50	NA	Р, ДС	Ипратропиум 500 мкг + салбутамолом 5 мг vs салбутамолом 5 мг	Небулайзер	$ОФВ_1$ через 90 мин	Нет различий между группами
<i>С.Н.Авдеев и др.</i> [23]	50	$ОФВ_1 - 0,72$ л	Р, ДС	Ипратропиум 500 мкг + салбутамолом 2,5 мг 5-6 раз в сутки vs салбутамолом 2,5 мг 5-6 раз в сутки	Небулайзер	$ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $E_{ад}$, диспноэ на 1, 3 и 7-й дни	Более значимое ФЖЕЛ и $E_{ад}$ и диспноэ в группе комб. терапии ($p < 0,05$)

Примечание: Р – рандомизированное; ДС – двойное слепое; ПЛ – плацебо-контролируемое; Пер – перекрестное; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость; $E_{ад}$ – емкость вдоха; REEPi – внутреннее положительное давление в дыхательных путях; Rins – инспираторное сопротивление; NA – нет данных.

Относительно недавно в НИИ пульмонологии (Москва) было проведено РКИ, в котором у больных с тяжелым обострением ХОБЛ сравнивалась эффективность комбинированной терапии β_2 -агонистом / ипратропиумом и монотерапия β_2 -агонистом [23]. В исследование были включены 50 больных ХОБЛ (средний возраст – 68 лет; средний ОФВ₁ – 0,72 л; среднее PaO₂ – 46 мм рт. ст.). Больные были методом рандомизации разделены на 2 группы. В 1-й группе назначалась небулайзерная терапия комбинацией сальбутамола 2,5 мг и ипратропиума 500 мкг каждые 4 ч в течение 7 дней ($n = 26$), во 2-й – небулайзерная терапия сальбутамолом 2,5 мг каждые 4 ч в течение 7 дней ($n = 24$). Все больные также получали пероральные кортикостероиды, антибиотики, кислород и неинвазивную вентиляцию легких (при необходимости). В обеих группах больных наблюдалось значительное улучшение параметров ОФВ₁, ФЖЕЛ и емкости вдоха, но комбинированная терапия, по сравнению с монотерапией сальбутамолом, приводила к более быстрому улучшению ФЖЕЛ (через 1 сутки терапии: $1,90 \pm 0,51$ л vs $1,61 \pm 0,50$ л; $p = 0,048$; через 3 суток: $2,00 \pm 0,51$ л vs $1,67 \pm 0,49$ л; $p = 0,024$) (рис. 1) и улучшению емкости вдоха (через 1 сутки: $1,67 \pm 0,39$ л vs $1,38 \pm 0,37$ л; $p = 0,010$; через 3 суток: $21,77 \pm 0,51$ л vs $1,44 \pm 0,40$ л; $p = 0,015$). Уменьшение одышки (оценивалось по визуальной аналоговой шкале) также было достигнуто быстрее у больных, принимавших сальбутамола и ипратропиум (через 1 сутки: 32 ± 13 мм vs 42 ± 15 мм; $p = 0,019$; через 3 суток: 26 ± 11 мм vs 33 ± 13 мм; $p = 0,045$). Потребность в назначении дополнительных ингаляций сальбутамола была выше у больных группы монотерапии ($5,6 \pm 3,5$ vs $1,3 \pm 1,5$ ингаляции на 1 больного за 7 дней; $p < 0,01$). Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах.

Таким образом, у больных ХОБЛ, получавших терапию сальбутамолом / ипратропиумом, наблюдалась более быстрая динамика клинических симптомов и функциональных показателей, при этом назначение 2-го бронходилататора не сопровождалось увеличением числа нежелательных явлений. Не вызывает сомнения, что терапия, способная ускорить разрешение обострения ХОБЛ, имеет большое значение как для больного, так и для общества.

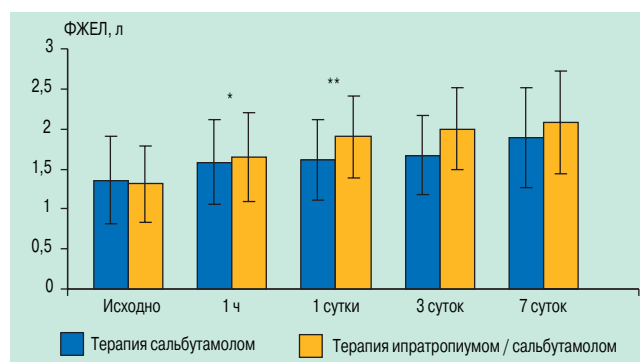


Рис. 1. Изменение показателя ФЖЕЛ у больных с обострением ХОБЛ при терапии сальбутамолом и сальбутамолом / ипратропиумом

Примечание: * – $p = 0,048$; ** – $p = 0,024$.

Различия результатов, полученные в работе *P. Moayyedi et al.* и в нашем исследовании, можно объяснить различиями в степени тяжести больных ХОБЛ и в методах оценки эффективности бронхорасширяющей терапии. Пациенты, принявшие участие в нашем исследовании, имели более тяжелое обострение ХОБЛ: у большинства больных наблюдались гипоксемия (среднее PaO₂ ~ 46 мм рт. ст.) и гиперкапния (среднее PaCO₂ ~ 55 мм рт. ст.); 78 % больных получали терапию кислородом, 54 % – неинвазивную вентиляцию легких. Метод оценки одышки в исследовании *Moayyedi et al.* не был стандартизированным, в отличие от использованного нами (VAS), кроме того, функциональная оценка больных была основана преимущественно на изучении параметра ОФВ₁, и в расчет не принимались показатели, отражающие легочную гиперинфляцию, например емкость вдоха (E_{вд}), как в нашем исследовании.

Значение легочной гиперинфляции при тяжелом обострении ХОБЛ достаточно хорошо известно: повышение сопротивления дыхательных путей и тахипноэ приводят к нарастанию динамической гиперинфляции легких [24]. Ряд недавно проведенных исследований показал, что определяющее значение в усилении одышки при обострении ХОБЛ играет изменение легочных объемов [25–27]. В данных работах были представлены данные о динамических изменениях одышки и функциональных параметров при ведении больных с обострением ХОБЛ. Оказалось, что по мере разрешения обострения ХОБЛ и уменьшения одышки, показатели бронхиальной обструкции (классический пример – ОФВ₁) меняются незначительно, а основные изменения затрагивают показатели, характеризующие легочные объемы: происходит уменьшение легочной гиперинфляции, что проявляется повышением E_{вд} на 300–420 мл. Интересно отметить, что в нашем исследовании достоверные межгрупповые различия по одышке были выявлены именно в тех временных точках, когда были отмечены значимые отличия между пациентами по параметрам ФЖЕЛ и E_{вд} (через 1 и 3 суток терапии).

Особого внимания заслуживает обсуждение правильного выбора доз ингаляционных препаратов. В известных РКИ разовые дозы небулизированного сальбутамола различались в несколько раз [19, 20]. Возможно, что отсутствие аддитивного эффекта β_2 -агонистов и ипратропиума, показанное в нескольких РКИ, является следствием использования очень высоких доз β_2 -агонистов (до 10 мг!) [19]. Такие высокие дозы β_2 -агонистов, безусловно, сопряжены с повышенным риском нежелательных эффектов.

Оптимальная доза ипратропиума при использовании небулайзера у больных ХОБЛ составляет 0,4–0,5 мг, дальнейшее повышение дозы препарата не приводит к дополнительному бронхорасширяющему эффекту [28–30]. Что касается выбора дозы небулизированного сальбутамола для больных ХОБЛ, то можно говорить о том, что 1-кратная доза 2,5 мг является оптимальным выбором. В исследовании

Nair et al. было показано, что при обострении ХОБЛ доза салбутамола 2,5 мг по своему бронхорасширяющему эффекту не уступает дозе 5 мг, однако сопровождается меньшим числом побочных эффектов [31].

Таким образом, при обострении ХОБЛ обоснованными эффективными дозами ингаляционных бронхорасширяющих препаратов, доставляемых в дыхательные пути больного при помощи небулайзера, являются: для ипратропиума — 500 мкг, для салбутамола — 2,5 мг, для фиксированного комбинированного препарата ипратропиума бромид / фенотерола — 2 мл (500,0 мкг / 1,0 мг).

В некоторых исследованиях, посвященных комбинированной терапии при обострении ХОБЛ, было высказано опасение (неподтвержденное, однако, никакими данными!) о повышении риска развития побочных реакции при одновременном использовании 2 бронхорасширяющих препаратов [21]. Наиболее частыми осложнениями при терапии β_2 -агонистами являются мышечный тремор, тахикардия, гипокалиемия и гипоксемия [7]. Основным механизмом нарастания гипоксемии является β_2 -индуцированная легочная вазодилатация, в т. ч. в регионах с низкой вентиляцией, что приводит к дальнейшему ухудшению вентиляционно-перфузионных отношений [32]. Настоящий неблагоприятный эффект заслуживает внимания у больных с $PaO_2 < 60$ мм рт. ст., поэтому ингаляционная терапия β_2 -агонистами должна проводиться под тщательным контролем насыщения крови кислородом. При использовании обычных доз ипратропиума наиболее частыми побочными эффектами являются металлический привкус и сухость во рту, реже — тремор и задержка мочеиспускания. В отличие от β_2 -агонистов, ипратропиум не вызывает снижения уровня калия в крови и не усугубляет гипоксемию у больных ХОБЛ [32], а в некоторых исследованиях даже показано, что у больных с обострением ХОБЛ терапия ипратропиумом сопровождается повышением показателя PaO_2 [7]. Высокий безопасный профиль антихолинергических препаратов дает возможность назначать их при обострении даже больным с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [33]. То есть терапия ипратропиумом характеризуется высоким безопасным профилем. Необходимо отметить, что повышенный риск развития побочных эффектов при использовании комбинации β_2 -агонист / ипратропиум по сравнению с монотерапией β_2 -агонистом не был продемонстрирован ни в одном из известных РКИ.

Сегодня очень мало данных о возможности использования коротко действующих антихолинергических препаратов (ипратропиум) у больных с обострением ХОБЛ, регулярно принимающих длительно действующие антихолинергические препараты (тиотропий). Во-первых, все больше и больше больных в качестве регулярной поддерживающей терапии используют тиотропий [34], во-вторых, ипратропиум или комбинация ипратропиума и коротко действующих β_2 -агонистов относятся к терапии первой линии при обострении ХОБЛ [35].

Между тем эти данные представляют значительный интерес в клинической практике, когда встает вопрос о выборе терапии при обострении ХОБЛ. Можно ли использовать препараты ипратропиума у тех больных с обострением ХОБЛ, которые до обострения принимали тиотропиум? Не ведет ли совместное использование препаратов ипратропиума и тиотропий к развитию дополнительных побочных эффектов?

Чтобы ответить на эти вопросы мы провели исследование, задачей которого явилось изучение эффективности и безопасности препаратов ипратропиума и ипратропиума / фенотерола у больных с обострением ХОБЛ, принимавших до обострения тиотропий не менее 1 месяца [36]. Исследование носило проспективный, сравнительный, рандомизированный, контролируемый, перекрестный характер. В исследование были включены 36 больных с обострением ХОБЛ (средний возраст — 66 лет; средний ОФВ₁ — 26 %). Исследование проводилось на протяжении 2 последовательных дней: в 1-й день изучался эффект одного из двух препаратов — ипратропиума или ипратропиума / фенотерола (выбор препарата определялся случайным методом) во 2-й день осуществлялся "перекрест" терапии — больные принимали другой препарат. Исследование включало 2 протокола. В 1-м протоколе больные получали ингаляцию ипратропиума 500 мкг или ипратропиума / фенотерола 500 / 1 000 мкг при помощи небулайзера. Во 2-м протоколе больные получали ингаляцию ипратропиума 80 мкг или ипратропиума / фенотерола 80 / 200 мкг при помощи ДАИ и спейсера. Клинические показатели, параметры функции внешнего дыхания (ФВД) и гемодинамики оценивались до, через 1 ч и 4 ч от начала терапии.

Небулайзерная терапия препаратами ипратропиума и ипратропиума / фенотерола приводила к клинически значимому приросту показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и E_{vd} через 1 ч и 4 ч после ингаляции ($p < 0,01$) (рис. 2). Эффективность ипратропиума / фенотерола была несколько выше по сравнению с монотерапией ипратропиумом ($p > 0,05$). На фоне ингаляционной терапии не было отмечено серьезных побочных эффектов, в т. ч. со стороны параметров гемодинамики (артериальное давление, электрокардиограмма и интервал QTc), только после ингаляции ипратропиума / фенотерола отмечено повышение ЧСС на $3,8 \text{ мин}^{-1}$ ($p < 0,001$). Ингаляционная терапия ипратропиумом и ипратропиумом / фенотеролом, назначаемая при помощи ДАИ и спейсера, приводила примерно к тем же результатам, что и терапия данными препаратами при помощи небулайзера. После приема ипратропиума / фенотерола отмечено повышение частоты сердечных сокращений на $3,7 \text{ мин}^{-1}$ ($p < 0,001$). Итак, данное исследование показало, что терапия препаратами ипратропиума и комбинацией ипратропиум / β_2 -агонист у больных с обострением ХОБЛ, принимающих тиотропий, приводит к клинически значимому приросту показателей ФВД и при этом не сопровождается развитием серьезных побочных эффектов.

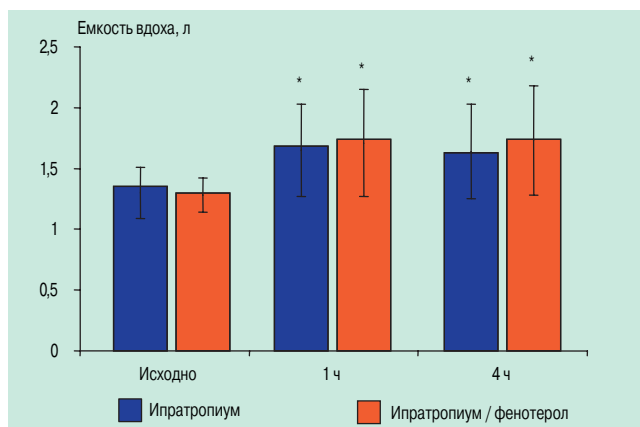


Рис. 2. Изменение показателя емкости вдоха у больных ХОБЛ во время терапии ипратропиумом и ипратропиумом / фенотеролом (ингаляции препаратов при помощи небулайзера)
Примечание: * – $p = 0,001$.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие выводы: у больных с тяжелым обострением ХОБЛ ингаляционная терапия комбинацией β_2 -агонист / ипратропиум может рассматриваться как терапия выбора, т. к. приводит к более быстрому улучшению функциональных показателей и одышки и по числу побочных эффектов не отличается от монотерапии β_2 -агонистами. Комбинированная терапия ипратропиумом и β_2 -агонистами может быть использована и больными с обострением ХОБЛ, регулярно принимающими тиотропий, т. к. у данных пациентов комбинированная терапия не приводит к развитию дополнительных побочных эффектов и сохраняет свою эффективность.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org/.
- O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61: 354–361.
- Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations: management. *Thorax* 2006; 61: 535–544.
- Duffy N., Walker P., Diamante F. et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 713–717.
- Brown C.D., McCrory D., White J. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD002984. DOI: 10.1002/14651858.CD002984.
- Cuvelier A., Muir J.F., pour le groupe multicentrique. Apport de la nébulisation dans les exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives: place des anticholinergiques. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1998; 17 (suppl. 2): 48–51.
- Karpel J.P., Pesin J., Greenberg D., Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98: 835–839.
- Bach P.B., Brown C., Gelfand S.E., McCrory D.C. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 600–620.
- Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких: Практик. руководство для врачей. М.; 2004. 1–64.
- Russi E.W., Leuenberger Ph., Brandli O. et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines Official Guidelines of the Swiss Respiratory Society. *Swiss. Med. Wkly* 2002; 132: 67–78.
- COPD Guideline Working Group of the South African Thoracic Society. Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): 2004 Revision. *S. Afr. Med. J.* 2004; 94: 559–575.
- Willaert W., Daenen M., Bormans P. et al. What is the optimal treatment strategy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 928–935.
- Guerin C., Chevre A., Dessirier P. et al. Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1036–1042.
- Авдеев С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9): 478–485.
- McCrory D.C., Brown C.D. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 1: CD003900. DOI: 10.1002/14651858.CD003900.
- Shrestha M., O'Brien T., Haddoux R. et al. Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation with the addition of ipratropium bromide to β -agonist therapy. *Ann. Emerg. Med.* 1991; 20: 1206–1209.
- Fernandez A., Muñoz J., Calle B. et al. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Int. Care Med.* 1994; 20: 199–202.
- Rebuck A.S., Chapman K.R., Abboud R. et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airway disease in the emergency room. *Am. J. Med.* 1987; 82: 59–64.
- O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G. et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 2: 1418–1420.
- Patrick D.M., Dales R.E., Stark R.M. et al. Severe exacerbations of COPD and asthma. *Chest* 1990; 98: 295–297.
- Moayyedi P., Congleton J., Page R.L. et al. Comparison of nebulized salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 834–837.
- Koutsogiannis Z., Kelly A.-M. Does high dose ipratropium bromide added to salbutamol improve pulmonary function for patients with chronic obstructive airways disease in the emergency department? *Aust. N. Z. Med. J.* 2000; 30: 41–47.
- Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З. и др. Эффективность комбинированной терапии ингаляционными β_2 -агонистами и антихолинергическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2007; 3: 56–65.
- O'Donnell D.E., Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *J. COPD* 2006; 3: 219–232.

25. Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 420–428.
26. Stevenson N.J., Walker P.P., Costello R.W. et al. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2005; 172: 1510–1516.
27. Nuralieva G., Avdeev S., Chuchalin A. Time course and recovery of respiratory muscles strength in acute exacerbation of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (suppl. 49): abstr. 2341.
28. Jenkins C.R., Chow C.M., Fisher B.L., Marlin G.E. Comparison of ipratropium bromide and salbutamol by aerosolized solution. *Aust. N. Z. J. Med.* 1981; 11: 513–516.
29. Gross N.J., Petty T.L., Friedman M. et al. Dose response to ipratropium as a nebulised solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1188–1191.
30. Karpel J.P. The use of anticholinergic drugs in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gross N.J., ed. *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease*. Franklin Scientific Publications; London: 1993; 145–154.
31. Nair S., Thomas E., Pearson S.B., Henry M.T. A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2005; 128: 48–54.
32. Gross N.J., Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease, comparison with a beta-adrenergic agent. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1091–1094.
33. Centanni S., Santus P., Casanova F. et al. Bronchodilating effect of oxitropium bromide in heart disease patients with exacerbations of COPD: double-blind, randomized, controlled study. *Respir. Med.* 2002; 96: 137–141.
34. Cooper C.B., Tashkin D.P. Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Br. Med. J.* 2005; 330: 640–644.
35. Celli B.R., MacNee W., committee members of ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
36. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Чучалин А.Г. Эффективность терапии препаратами ипратропия при обострении хронической обструктивной болезни легких у больных, регулярно принимающих тиотропий. *Пульмонология* 2008; 1: 62–68.

Поступила 27.08.2008

© Авдеев С.Н., 2008

УДК 616.24-036.12-085.23