

# О целесообразности применения длительнодействующих бронходилататоров при обострении хронической обструктивной болезни легких

Н. А. Эсаулова

Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург

## Expediency of long-acting bronchodilatation for patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

N. A. Esaulova

MA «Novaya bolnitca», Yekaterinburg

### Резюме

В исследование включено 120 пациентов с обострением хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), которые рандомизированы на 3 основные (лечебные) группы и одну группу сравнения. Все пациенты находились в стационаре в течение 14 дней и получали одинаковую терапию по поводу обострения ХОБЛ и терапию длительнодействующими ингаляционными бронходилататорами, предусмотренную для каждой из основных групп. Для оценки эффективности и безопасности лечения на момент поступления, а также на 3-й, 7-й и 14-й день оценивалась продолжительность интервала скорректированного QT (QTc), электролиты крови, содержание глюкозы в сыворотке крови, показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС), проводилось холтеровское мониторирование показателей электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), дважды в день определялась пиковая скорость выдоха (ПСвд) и выполнялась спирография. Во время исследования определяли динамику изменения показателя ОФВ<sub>1</sub>, клинических симптомов болезни, развитие нежелательных явлений, суточную потребность в сальбутамоле.

В результате проведенного исследования установлено, что в период обострения ХОБЛ комбинированное применение тiotропия бромида (ТБ) в дозе 18 мкг в сутки в сочетании с формотеролом 12 мкг два раза в день наиболее эффективно и безопасно по сравнению с монотерапией каждым из этих бронходилататоров.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, формотерол, тiotропия бромид, обострение.

### Summary

120 patients with exacerbation of COPD were enrolled in our trial. All patients were randomized in 3 main (treatment) groups and one group of comparison. Patients were treated in hospital in pulmonology department during 14 days. They were treated with the same drugs for exacerbation of COPD and therapy with long action  $\beta_2$ -receptor agonist (LABA). To estimate the results of treatment in all groups we choose several time points: day of hospitalization, the third, the seven and the 14 days. A lot of procedures were lead during the hospitalization. Main of them are: QTc value, laboratory parameters (potassium and glucose), supplemental salbutamol use (number of occasion) electrocardiogram (ECG) and daily peak expiratory flow (PEF). Every day we controlled clinical symptoms and vital signs, recoded all adverse events and clinically important changes in laboratory parameters.

The primary objective of our study was to evaluate efficacy and safety of combination therapy with formoterol 12 mcg two times a day and tiotropium bromide 18 mcg once daily in comparison with monotherapy each of them. We demonstrate that in exacerbation of COPD, the combination therapy with formoterol and tiotropium is more effective than formoterol or tiotropium bromide alone.

**Key words:** chronic Obstructive Pulmonary Disease, formoterol, tiotropium bromide, exacerbation.

### Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) составляет одну из важнейших проблем современного здравоохранения. Распространенность и смертность ХОБЛ растет во всех странах, в т.ч. и в Российской Федерации, где более 70% мужского и около 40% женского населения подвержено табакокурению [1]. Обострение ХОБЛ является характерной чертой течения данного заболевания. Каждое обострение ухудшает прогноз болезни и с клиничес-

кой точки зрения все обострения ХОБЛ следует рассматривать, как фактор прогрессирования болезни. Обычно, в течение года больной переносит от одного до четырех и более обострений [2].

Лечение обострений ХОБЛ остается одной из самых сложных проблем современной медицины, и каждое обострение заболевания требует обязательного медицинского вмешательства.

В международных и отечественных рекомендациях, бронходилататоры называются препаратами первой линии для лечения боль-

Эсаулова Наталья Александровна — врач-пульмонолог  
МО «Новая больница», г. Екатеринбург

ных с ХОБЛ [1-6]. Считается, что пролонгированным бронходилататорам отдается предпочтение во время стабильного течения ХОБЛ [6]. Возникает вопрос о возможности и целесообразности продолжения приема длительнодействующих бронходилататоров (ДДБД) при обострении ХОБЛ и зависят ли эти показания от тяжести течения и тяжести обострения заболевания. За период 2005-2008 гг. проведено ряд международных клинических исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности применения ДДБД и, в частности, формотерола и тиотропия бромид (ТБ) при обострении ХОБЛ. Установлена несомненная эффективность комбинации формотерола и ТБ впервые сутки нарастания симптомов обострения болезни [3-7]. Однако, в настоящее время с полной уверенностью не представляется возможным сказать насколько эффективно, а главное безопасно применение ДДБД с различным механизмом действия в течение всего срока обострения ХОБЛ. Возможно, ли уменьшить сроки нахождения таких пациентов в стационарных условиях? Известно, что каждый день пребывания в стационаре увеличивает риск развития внутрибольничной инфекции у пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ.

**Цель** нашего исследования: установить эффективность и безопасность применения формотерола и ТБ у больных при обострении ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой стадии болезни.

## Материал и методы

**Дизайн:** рандомизированное контролируемое исследование.

В условиях пульмонологического отделения МО «Новая больница» мы обследовали 120 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD 2006*) и наличием признаков обострения по Anthonisen N. et al. [8, 9].

Клинические симптомы обострения (одышка, кашель, количество и характер мокроты) оценивались по бальной шкале от полного отсутствия симптомов (0 баллов) до максимально выраженных (4 балла).

**Критерии** включения пациентов в исследования:

- возраст старше 40 лет;
- стаж курения более 10 пачек-лет;

- установленный диагноз ХОБЛ по GOLD;
- ОФВ<sub>1</sub> менее или равно 60% от должного;
- отношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной ЖЕЛ менее или равно 70%.
- Клинические симптомы обострения (одышка, кашель, количество и характер мокроты) всех пациентов, включенных в исследование, соответствовали 4 баллам по выбранной шкале.

**Критерии** исключения больных из исследования:

- наличие бронхиальной астмы;
- наличие аллергического ринита;
- эозинофилия крови более или равно 600 клеток в мм<sup>3</sup>;
- инфаркт миокарда в анамнезе;
- прогрессирующая сердечная недостаточность;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ);
- глаукома.

Все пациенты рандомизированы при помощи конвертов на четыре группы. Распределение больных по группам показано в табл. 1.

Больные во всех группах получали однотипное лечение по поводу обострения ХОБЛ. Терапия обострения включала прием преднизолона в дозе 40 мг в сутки в течение 10 дней в полной дозе с последующим постепенным снижением по 5 мг в три дня. Антибактериальная терапия проводилась защищенными пенициллинами (амоксциллина/ клавуланат 875/125 мг два раза в день) в течение 10 дней.

Кроме того, пациенты получали ингаляции беродуала по 2 мл 4 раза в день через небулайзер и сальбутамол по требованию. Срок лечения и наблюдения в стационаре составлял 14 дней.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, приводится в табл. 2.

Для оценки эффективности и безопасности бронхолитической терапии в основных и контрольной группах, нами были проанализированы следующие показатели:

- электрокардиография QT (QTc);
- электролиты крови;
- содержание глюкозы в сыворотке крови;
- показатели кислотно-щелочного состояния;
- холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ);

Таблица 1. Бронхолитическая терапия рандомизированных больных

1-я группа, n=30	2-я группа, n=30	3-я группа, n=30	4-я группа, n=30
Ингаляция тиотропия бромида через «Хандихалер®» 18 мкг в сутки однократно	Ингаляция формотерола через «Аэролайзер®» 12 мкг два раза в сутки	Ингаляция тиотропия бромида через «Хандихалер®» 18 мкг в сутки однократно + формотерол через «Аэролайзер®» 12 мкг два раза в сутки	Контрольная группа

- ПС выдоха — два раза в день;
- определяли динамику клинических симптомов болезни (в баллах);
- развитие нежелательных явлений;
- суточная потребность в сальбутамоле.

Все показатели оценивались на момент поступления, а также на 3-й, 7-й и 14-й день нахождения в стационаре.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью прикладных программ «Statistics for Windows», Excel статистика для Windows XP. Достоверность различий средних значений между двумя выборками определяли по t-критерию Стьюдента, различия считали достоверными для  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

За основу эффективности терапии мы взяли динамику изменения показателя ОФВ<sub>1</sub> и клинических симптомов у пациентов во всех группах. Клинические симптомы оценивались по шкале бальной оценки.

При анализе клинической картины обострения ХОБЛ выявлена следующая закономерность: симптомы обострения начали регрессировать уже на 3-е сутки лечения во всех группах, но с разной интенсивностью. Так, в 3-й группе на 3-е сутки наблюдалась значительная положительная динамика в виде уменьшения симптомов обострения (оценивалась в баллах). Более чем 90% пациентов, получающих комбинированную терапию, отметили исчезновение гнойной мокроты (0 баллов), уменьшение кашля (2 балла) и одышки (3 балла). В 1-й и 2-й группах на 3-и сутки лечения у 84% пациентов периодически, в утренние часы, сохранялось отделение небольшого количества гнойной мокроты (2 балла), кашель (3 балла) и одышка (3 балла). В контрольной группе (4-я), на 3-и сутки наблюдения, все клинические симптомы были оценены на 3 балла. На 14-й день лечения в 1-й и 2-й группах 94% пациентов предъявляли жалобы на одышку (2 балла) и редкий приступообразный кашель (1 балл), тогда как в 3-й группе у 94% пациентов, все симптомы полностью регрессировали и их бальная оценка составила 0. В контрольной группе (4-я) сохранялись жалобы на утренний интенсивный кашель (2 балла) у 80% пациентов, одышку при умеренной физической нагрузке (2-3 балла). Данная закономерность имеет большое значение для определения тактики ведения таких пациентов. Быстрое регресс симптомов обострения ХОБЛ и субъективное улучшение самочувствия пациента позволяет значительно уменьшить сроки нахождения в стационаре и избежать развития внутрибольничной инфекции.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Данные
Количество участников	120
Пол (мужчины/ женщины)	120/0
Возраст, годы	67,2±9,4
Стаж курения, годы	47,7±20,03
ОФВ <sub>1</sub> (л)	1,03±0,29
ОФВ <sub>1</sub> (%) от должного	36,2±8,6
ЖЕЛ, (л)	2,74±0,65
ОФВ <sub>1</sub> /фЖЕЛ, (%)	38,9±6,9
Содержание глюкозы в крови, ммоль/л	4,72±0,50
Содержание калия в крови, моль/л	4,47±0,30
Интервал QTc, мс	392,3±30,5
<b>Степень тяжести ХОБЛ:</b>	
Тяжелое течение, %	50 (41,7%)
Крайне-тяжелое течение, %	70 (58,3%)
<b>Сопутствующая терапия:</b>	
иГКС (кол-во пациентов)	86 (71,7%)

Нельзя не отметить, что быстрое улучшение самочувствия пациента увеличивает коэффициент доверия к лечащему врачу, улучшается комплаенс и способствует в дальнейшем развитию доверительных отношений в системе «врач-пациент». Такое взаимодействие помогает избежать развития частых обострений и улучшить качество жизни за счет понимания и знания пациентом мер профилактики, техники ингаляций и умение оценить симптомы начинающегося обострения.

Суточная потребность в ингаляциях сальбутамола на 7-е и 14-е сутки лечения представлена в табл. 3.

Важной группой лекарственных средств, которая широко применяется в лечебных программах больных с обострением ХОБЛ, являются агонисты  $\beta_2$ -рецепторов, в частности сальбутамол.

Сальбутамол увеличивает время проведения импульса через атриовентрикулярный узел, снижая рефрактерное время возбудимости узла, а также и миокарда. Все вышеперечисленное позволяет отнести сальбутамол к лекарственным средствам с проаритмогенным эффектом [12]. Таким образом, важно учитывать потребность пациентов с обострением ХОБЛ в коротко действующих бронходилататорах.

Из приведенной табл. 3 видно, что суточная потребность в сальбутамоле начала снижаться уже на 7 сутки во всех лечебных группах. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию ДДБД (ТБ+формотерол) по сравнению

Таблица 3. Суточная потребность в ингаляциях салбутамола на 7-е и 14-е сутки терапии (M±SD)

Параметры	ТБ 18, 1-я группа		Ф 24, 2-я группа		ТБ 18+Ф 24	ТБ 18+Ф 24	Контрольная группа	
	7-е сутки	14-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	3-я группа		7-е сутки	14-е сутки
					7-е сутки	14-е сутки		
Количество ингаляций салбутамола в дневное время (число ингаляций)	3,25±0,14**	2,13±0,14**	3,54±0,14**	3,23±0,14**	2,65±0,14**	1,98±0,14**	4,52±0,14	4,56±0,14
Количество ингаляций салбутамола в ночное время (число ингаляций)	1,50±0,05	1,03±0,05	1,61±0,05	1,08±0,05	1,50±0,05	1,0±0,05	1,58±0,05	1,07±0,05

Примечание. Здесь и в табл. 4, 6, 7 указаны достоверные различия между показателями 1-3-й групп по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\* —  $p < 0,0001$ ).

Таблица 4. Изменения показателя QTc (M±SD)

Параметры	ТБ 18 1-я группа QTc (мс)	Ф 24 2-я группа QTc (мс)	ТБ 18+Ф 24 3-я группа QTc (мс)	Контрольная группа QTc (мс)
При поступлении	377,2±38,2	381,0±38,8	380,2±38,5	378,5±38,5
3-й день	398,1±27,2*	403,0±27,2**	398±27,0*	380,0±27,0
7-й день	390,0±28,0	413,5±27,5*	411,5±27,5*	395,7±27,5
14-й день	404,0±28,5	417,0±28,5**	412,0±27,7**	406,8±27,5

с другими группами, суточная потребность в салбутамоле снижалась значительно за счет потенцированного эффекта двух препаратов. Данный показатель важен не только для демонстрации эффективности комбинированной терапии, но и не менее важен в прогностическом плане. В популяции лиц старше 65 лет часто имеет место сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Использование короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов может быть связано с повышенным сердечно-сосудистым риском у данной группы пациентов (цит. по Авдееву С.Н. и соавт.) [10].

В 2002 и 2004 гг. опубликовано ряд исследований, посвященных оценке безопасности применения короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов у пациентов с обострением ХОБЛ [11]. В систематическом обзоре были суммированы данные 33 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по применению короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов у больных с ХОБЛ ( $n=6855$ ) [10, 11]. Результаты анализа показали, что одна доза  $\beta_2$ -агониста увеличивала частоту сердечных сокращений в среднем на 9 ударов в 1 минуту. В другом исследовании продемонстрировано увеличение риска развития острого коронарного синдрома на 70% при частом использовании короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах во время обострения ХОБЛ у пациентов старше 65 лет [9]. Резюмируя данную позицию о суточной потребности в салбутамоле, можем утверждать, что применение комбинированной терапии ДДБД (ТБ+формотерол) ведет к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Основываясь на полученных данных, можно утверждать об эффективном использовании длительнодействующих бронходилататоров, что проявляется в уменьшение суточной потребности ингаляций салбутамола и регрессе клинических симптомов.

Кроме доказательств эффективности применения ТБ и формотерола, нами установлена безопасность продолжения терапии длительнодействующими бронходилататорами у больных с обострением ХОБЛ.

Важным критерием безопасности является интерпретация результатов ХМ ЭКГ, интервала QT (QTc) и содержание уровня глюкозы, калия в сыворотке крови, а так же частота развития нежелательных явлений (НЯ).

Дискуссионным остается вопрос о влиянии  $\beta_2$ -агонистов как в виде монотерапии, так и в комбинации с ТБ на изменение интервала QTc и уровень калия в сыворотке крови. Дискуссия возникла после обсуждения случаев внезапной смерти в афроамериканской популяции после приема ДДБА. Автономная дисфункция сердца проявляется в удлинении интервала QTc. Метаболические изменения, как гипопокалиемия могут привести к увеличению интервала QTc, что в свою очередь может привести к развитию аритмии [12].

В своей работе мы большое значение уделили именно этим показателям безопасности. Исходно у всех пациентов значение показателя QTc не выходило за пределы нормального.

При наблюдении за изменением интервала QT (QTc) в динамике от момента госпитализации до 14 дня лечения мы выявили следующую

щие изменения: удлинение интервала QTc наблюдалось у одного больного во второй группе на седьмые сутки до 448 мс, а так же и в контрольной группе на 14 день лечения до 446 мс с нормализацией в течение 24 часов, что было расценено, как клинически незначимое отклонение. Данным пациентам измерялась продолжительность интервала QTc каждые два часа с момента регистрации изменений до полной нормализации показателя. Изменения показателя QTc представлены в табл. 4.

Синдром удлиненного интервала QTc находится с прямой зависимости от концентрации уровня калия в сыворотке крови [12]. При анализе данного показателя в динамике, клинически значимых изменений не фиксировалось.

Уровень K<sup>+</sup> выше 5,1 ммоль/л в первой группе регистрировался у одного больного на 7-е сутки однократно; и в третьей группе так же у одного пациента на третий день лечения. При дальнейшем наблюдении патологических изменений уровня калия выявлено не было (рис. 1).

Уровень глюкозы во всех четырех группах представлен на рис. 2

Всем пациентам с зарегистрированной тощачковой гипергликемией проводился контроль гликемии в течение суток. Во всех четырех группах гипергликемия носила транзиторный характер. У одного пациента по данным гликемии и после консультации эндокринолога установлен диагноз сахарного диабета, требующий дальнейшей терапии.

Рисунок 1. Изменение уровня калия в сыворотке крови

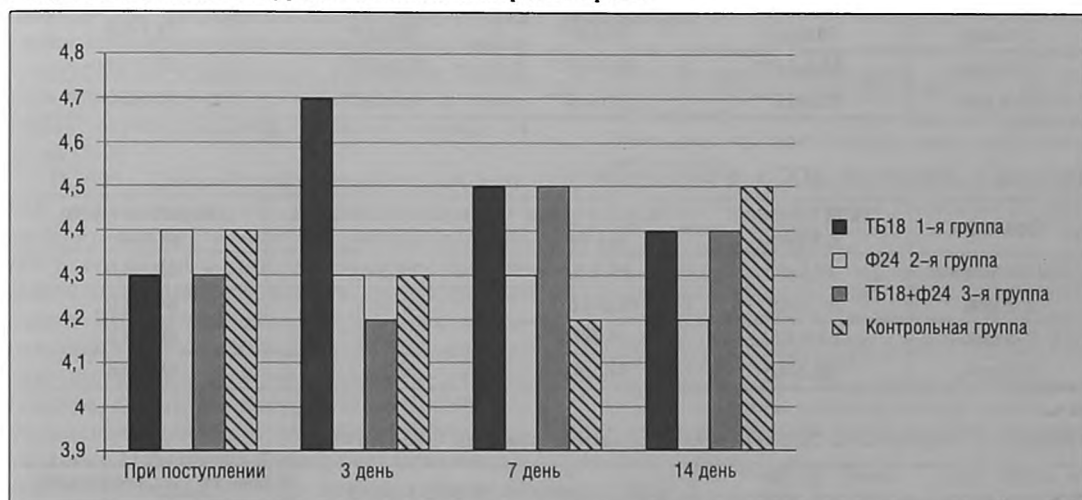
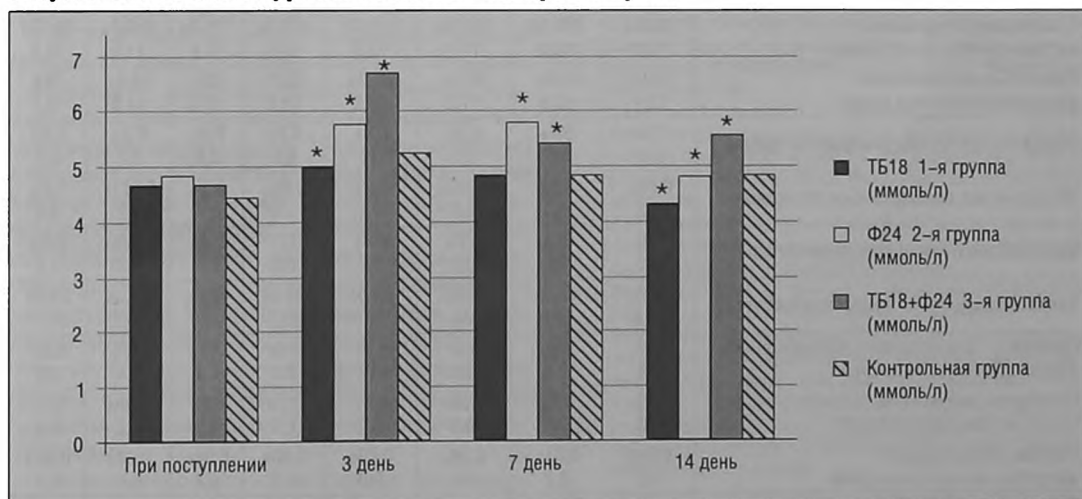


Рисунок 2. Изменение уровня глюкозы в сыворотке крови



Примечание. \* —  $p < 0,0001$  (достоверные различия уровня глюкозы у больных 1-3-й групп по сравнению с уровнем глюкозы у больных контрольной группы).

Таблица 5. Частота развития нежелательных явлений

Показатель	ТБ 18 мкг в сутки, n=30 (%)	Ф 12 мкг два раза в день, n=30 (%)	ТБ 18 мкг в сутки + Ф 12 мкг два раза в день, n=30 (%)	Плацибо, n=30 (%)
Общее количество нежелательных явлений	11 (36,7%)	9 (30,0%)	9(30,0%)	6(20,0%)
Боль в спине	2 (6,6%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0
Головная боль	2 (6,6%)	2 (6,6%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Кандидоз полости рта	1 (3,3%)	2 (6,6%)	2 (6,6%)	1 (3,3%)
Першение в горле, боли в горле при глотании	2 (6,6%)	1 (3,3%)	2 (6,6%)	2 (6,6%)
Сухость во рту	2 (6,6%)	2 (6,6%)	3 (10%)	1 (3,3%)
Жидкий стул	0	1 (3,3%)	0	0

Таблица 6. Изменения ЧСС в дневные часы

Параметры	ТБ 18 1-я группа, уд. в мин	Ф 24 2-я группа, уд. в мин	ТБ 18+Ф 24 3-я группа, уд. в мин	Контрольная группа, уд. в мин
При поступлении	74,1±5,6	76±5,6	74±5,6	72±5,6
3-й день	78,6±5,6*	82±5,6**	78,8±5,6*	74,2±5,6
7-й день	82,3±5,8**	86,6±5,6**	82,0±5,8**	76,8±5,8
14-й день	82,2±5,6**	86,6±5,6**	84,0±5,6**	78,2±5,6

Таблица 7. Изменение ЧСС в ночное время

Параметры	ТБ 18 1-я группа, уд в минут	Ф 24 2-я группа, уд в мин	ТБ 18+Ф 24 3-я группа, уд в мин	Контрольная группа, уд в мин
При поступлении	64,5±4,5	66,1±4,5	64,2±4,5	65,2±4,5
3-й день	67,2±4,5*	68,5±4,5**	68,1±4,5**	64,8±4,5
7-й день	67,9±4,5*	70,2±4,5	72,0±4,5**	68,4±4,5
14-й день	68,2±4,5	69,5±4,5	68,3±4,5	68,2±4,5

Таблица 8. Результаты Холтеровского мониторирования ЭКГ (M±SD)

Параметры	ТБ 18, 1-я группа		Ф 24, 2-я группа		ТБ 18+Ф 24, 3-я группа		Контрольная группа	
	1-й день	7-й день	1-й день	7-й день	1-й день	7-й день	1-й день	7-й день
Одиночные желудочковые экстрасистолы/дневное время	365,0±11,0	368,0±12,0	350,0±11,1	370,0±12,9	351,0±10,9	371,0±12,8	353,0±11,0	367,0±12,0
Одиночные желудочковые экстрасистолы/ночное время	54,0±12,1	60,0±12,9	55,0±11,2	68,0±13,2	53,2±11,2	63±12,4	54,7±11,8	58±12,0
Желудочковая тахикардия/дневное время	0,3±0,6	0,4±0,6	0,3±0,7	0,6±0,6	0,2±0,6	0,4±0,6	0,3±0,7	0,4±0,6
Желудочковая тахикардия/ночное время	0,08±0,2	0,2±0,3	0,073±0,2	0,3±0,4	0,08±0,2	0,2±0,4	0,071±0,2	0,2±0,4
Суправентрикулярная тахикардия/сутки	0,2±0,2	0,3±0,2	0,2±0,2	0,4±0,2	0,2±0,2	0,4±0,2	0,2±0,2	0,3±0,2
Суправентрикулярная экстрасистолия/сутки	45,0±23,6	47,0±23,8	47,0±24	50,0±24,5	46,0±22,7	49,0±23,8	48,0±24,0	50,0±24,7
Групповые, желудочковые, полиморфные, экстрасистолы/дневное время	0,8±2,6	0,7±2,4	0,8±2,6	0,9±2,8	0,6±2,4	0,7±2,4	0,7±2,4	0,9±2,8
Групповые, желудочковые полиморфные, экстрасистолы/ночное время	0,09±0,3	0,2±0,3	0,09±0,3	0,2±0,3	0,1±0,3	0,2±0,3	0,09±0,3	0,2±0,3
Парные, желудочковые, экстрасистолы/дневное время	0,04±0,2	0,04±0,2	0,04±0,2	0,00±0,0	0,00±0,0	0,04±0,2	0,00±0,0	0,04±0,2
Парные, желудочковые, экстрасистолы/ночное время	0,00±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0

Частота развития НЯ приведена в табл. 5. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Основным критерием безопасности применения как комбинации ТБ и формотерола, так и монотерапии бронхолитическими препаратами, послужили результаты ХМ ЭКГ. Существенных различий между лечебными контрольной группами зарегистрировано не было. Летальных случаев, а так же случаев развития острого коронарного синдрома или жизнеугрожающих аритмий в группах наблюдения в течение всего срока наблюдения не зарегистрировано. Полученные нами данные приведены в табл. 6-8.

Интересным является тот факт, что и ранее были проведены многочисленные РКИ, изучающие эффективность и безопасность применения комбинации формотерола и тиотропия бромида для лечения ХОБЛ. Однако, данная комбинация препаратов использовалась либо у пациентов со стабильным течением ХОБЛ, либо при обострении, но наблюдение за пациентами осуществлялось только в течение 24 часов [5-6].

В 2005 г. Европейский респираторный журнал опубликовал данные многоцентрового двойного слепого клинического исследования van Noord и Aumann, в ходе которого сравнивалась эффективность и безопасность формотерола, ТБ и их комбинации у больных со стабильным течением ХОБЛ различной степени тяжести. В исследовании принимали участие 3 центра Бельгии и Нидерландов. Дизайн исследования включал в себя 20-недельное наблюдение 71 больного. Данное исследование доказало преимущество сочетанного назначения 2-х препаратов с различными механизмами действия и точками приложения в течение длительного срока приема препаратов.

В 2006 году были опубликованы данные Fabiano Di Marco, Massimo Verga, полученные в результате пилотного двойного слепого рандомизированного исследования по оценке эффективности формотерола, ТБ и их комбинации у больных с обострением ХОБЛ. Наблюдение осуществлялось в течение 24 часов за 21 пациентами с клиническими признаками обострения ХОБЛ. Авторами получены данные подтверждающие, что сочетанное применение формотерола и ТБ на фоне системных глюкокортикостероидов (СКС) и антибиотиков обеспечивает более выраженный бронхолитический эффект и улучшает сатурацию кислорода по сравнению с монотерапией бронхолитическими средствами.

Ранее исследований по оценке безопасности применения комбинированной терапии ДДБД в период обострения ХОБЛ в течение

более чем 10 дней проведено не было. В нашем исследовании продемонстрировано, что лечение обострения возможно сочетанием обычной терапии (в том числе и небулизированными растворами) и терапии ДДБД в течение всего срока обострения ХОБЛ. Продолжение терапии ДДБД не только при стабильном течении, но и в период обострения увеличивает приверженность пациентов к лечению. Данная терапия безопасна, даже у пациентов старше 65 лет.

Полученные данные позволили нам продолжить исследование у больных с обострением ХОБЛ, не требующих госпитализации в ОРИТ, применяя ингаляционные бронходилататоры длительного действия и исключая плановую терапию короткодействующими бронхолитиками.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, update 2007 ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. (Федеральная программа). Практическое руководство для врачей. Издание 2-е переработанное и дополненное/ Под ред. А. Г. Чучалина М.; 2004.
3. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:545-55.
4. Adams SG, Anzueto A, Briggs DD, Jr. et al. Tiotropium in COPD patients not previously receiving maintenance respiratory medications. *Respir Med* 2006; 100:1495-503.
5. Di Marco F, Verga M, Santus P. et al. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med* 2006; 100:1925-32.
6. Cazzola M, Gabriella Matera M. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. *Respir Med* 2007;101:957-62.
7. Cazzola M, Mantero A, Santus P, et al. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20:258-64.
8. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive disease. *Ann Intern Med* 1987; 106-204.
9. Rodrigues-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest* 2000; 117:398-401.
10. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблемы выбора лекарственных препаратов. *Атмосфера*; (29) 2008:3-8.
11. Salpeter S. R., Ormiston T. M., Salpeter E. E. Cardiovascular Effects of (beta)-Agonists in Patients with Asthma and COPD: A Meta-Analysis. *Chest*, June 1, 2004; 125(6): 2309-2321.
12. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Русский Медицинский Журнал* 2008; 6(2):58-64.