

7. Naber K, Adam D. Expertengruppe der PEG. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother J* 1998; 7: 66–8.
8. File TM. Optimal treatment strategies for community-acquired pneumonia: non-responders to conventional regimens. *Chemotherapy* 2001; 47 (Suppl. 4): 11–8.
9. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF et al. Summary of Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-acquired Pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Can J Infect Dis* 2000; 11: 237–48.
10. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–57.
11. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106: 385–90.
12. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America and American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl. 2): S27–S72.
13. Clavo-Sanchez AJ, Giron-Gonzalez JA, Lopez-Prieto D et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1052–9.
14. Vanderkooi OG, Low DE, Green K et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1288–97.
15. Harwell JL, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000; 117: 530–41.
16. Yuan X, Liang BB, Wang R et al. Treatment of community-acquired pneumonia with moxifloxacin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Chemother* 2012; 24: 257–67.
17. Fogarty C, Grossman C, Williams J et al. Efficacy and safety of moxifloxacin vs. clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1999; 16: 748–63.
18. Petitpretz P, Arvis P, Marel M et al. Oral moxifloxacin vs. high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001; 119: 185–95.
19. File TM Jr, Larsen LS, Fogarty CM et al. Safety and efficacy of sequential (IV to PO) moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Today's Therapeutic Trends* 2001; 19: 251–70.
20. Hoeffken G, Meyer HP, Winter J et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens (200 mg or 400 mg once daily for 10 days) compared to oral clarithromycin (500 mg twice daily for 10 days) in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001; 95: 553–64.
21. Finch R, Schurmann D, Collins O et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746–54.
22. Jardim JR, Rico G, de la Roza C et al. A comparison of moxifloxacin and amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia in Latin America: Results of a multicenter clinical trial. *Archivos de Bronconeumologia* 2003; 39: 387–93.
23. Torres A, Muir JF, Corris P et al. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 135–43.
24. Katz E, Larsen LS, Fogarty CM et al. Safety and efficacy of sequential i.v. to p.o. moxifloxacin versus conventional combination therapies for the treatment of community-acquired pneumonia in patients requiring initial i.v. therapy. *J Emerg Med* 2004; 27: 395–405.
25. Welte T, Petermann W, Schurmann D et al. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1697–705.
26. Portier H, Brambilla C, Garre M et al. Moxifloxacin monotherapy compared to amoxicillin-clavulanate plus roxithromycin for nonsevere community-acquired pneumonia in adults with risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 367–76.
27. Kobayashi H, Nobuki A, Yoshimoto N et al. Phase III double-blind comparative study of BAY 12-8039 (moxifloxacin) versus levofloxacin in patients with community-acquired pneumonia. *Jpn J Chemother* 2005; 53: 27–46.
28. Xu S, Xiong S, Xu Y et al. Efficacy and safety of intravenous moxifloxacin versus ceftiofloxacin with azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *J Huazhong Univ Sci Technology Med Sci* 2006; 26: 421–4.
29. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J et al. Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): Efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 73–81.
30. Torres A, Garau J, Arvis P et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study – a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1499–509.
31. Lode H, Grossman C, Choudhri S et al. Sequential IV/PO moxifloxacin treatment of patients with severe community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2003; 97: 1134–42.
32. Wenisch C, Krause R, Szell M et al. Moxifloxacin versus standard therapy in patients with pneumonia hospitalized after failure of preclinical anti-infective treatment. *Infection* 2006; 34: 190–5.
33. Ewig S, Hecker H, Suttorp N et al. Moxifloxacin monotherapy versus β -lactam mono- or combination therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infection* 2011; 62: 218–25.
34. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl. 6): 1–59.
35. Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicology Letters* 2002; 127: 269–77.
36. Kubin R, Reiter C. Safety update of moxifloxacin: a current review of clinical trials and post-marketing observational studies. 41st ICAAC, Sept. 2000; Abst 820.
37. Ball AP. The Quinolones – history and overview. In: *The Quinolones, 3rd Edition*. Ed VT Andriole. San Diego, USA. Academic Press 2001; Chap. 1.
38. Tulkens PM, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin safety. An analysis of 14 years of clinical data. *Drugs R D* 2012; 12: 71–100.

Клиническая эффективность и безопасность длительно действующих бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких

И.В.Лещенко^{1,2}, Н.А.Эсаулова²

¹ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Екатеринбург;

²ООО Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург

Медицинское значение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) чрезвычайно высоко в первую очередь из-за высокой распространенности [1]. В структуре заболеваемости ХОБЛ входит в число лидирующих причин по количеству дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимает 4–5-е место среди прочих причин смерти.

Основной терапии ХОБЛ является использование длительно действующих бронходилататоров (ДДБД) [1]. Объем и направленность лекарственной терапии опреде-

ляются в первую очередь существующей концепцией патогенеза заболевания с применением средств, действующих на его ключевые звенья в зависимости от стадии заболевания и темпов его прогрессирования. Современные представления о сущности ХОБЛ декларируют бронхимальную обструкцию главным и универсальным источником всех последующих патологических событий, развивающихся при ХОБЛ. Поэтому применение бронходилатирующих препаратов принято называть базисной терапией, т.е. терапией, обязательной при лечении

Категория пациентов	Стадия ХОБЛ	Препараты 1-го ряда	Препараты 2-го ряда	Альтернативный выбор
A	I легкая	КДАХ или КДБА («по требованию»)	ДДАХ, или ДДБА постоянно, или КДБА, или КДАХ («по требованию»)	Теofilлины
B	II средняя	ДДАХ или ДДБА	ДДАХ и ДДБА	КДБА и/или КДАХ («по требованию»)
				Теofilлины
C	III тяжелая	ИГКС+ДДБА или ДДАХ	ДДАХ и ДДБА, или ДДАХ и ФДЕ-4, или ДДБА и ФДЕ-4	КДБА и/или КДАХ («по требованию»)
				Теofilлины
D	IV крайне тяжелая	ИГКС+ДДБА и/или ДДАХ	ИГКС+ДДБА и ДДАХ, или ИГКС+ДДБА и ФДЕ-4, или ДДАХ и ДДБА, или ДДАХ и ФДЕ-4	Карбоцистеин
				КДБА и/или КДАХ («по требованию»)
				Теofilлины

Примечание. КДБА – короткодействующие β-агонисты, КДАХ – короткодействующие антихолинергетики, ФДЕ-4 – ингибитор фермента фосфодиэстеразы-4.

Группа сравнения	Средний возраст	ОФВ ₁ , л	ДДБД	КДБД
1-я (n=30)	68,09±7,2	1,02±0,12	Ингаляция ТБ через ХандиХалер® 18 мкг/сут однократно (Спирива)	Небулизированный раствор сальбутамола «по требованию»
2-я (n=30)	67,03±7,6	1,05±0,14	Ингаляция формотерола через экстремелкодисперсный ДАИ 12 мкг 2 раза в сутки (Атимос)	Небулизированный раствор сальбутамола «по требованию»
3-я (n=31)	69,05±8,2	1,04±0,12	Ингаляции ТБ 18 мкг/сут + формотерол 12 мкг 2 раза в сутки (комбинированная терапия)	Небулизированный раствор сальбутамола «по требованию»
4-я (n=29)	67,33±6,9	1,01±0,13	–	Небулизированный раствор сальбутамола «по требованию»

ХОБЛ. Все остальные средства и методы должны применяться в сочетании со средствами базисной терапии. Ниже приводятся рекомендации экспертов Всемирной организации здравоохранения по применению бронходилататоров вне обострения ХОБЛ [1]:

- бронходилатирующая терапия – главное в лечении ХОБЛ;
- ингаляционная терапия предпочтительнее;
- выбор между β₂-агонистами, холинолитиками, теофиллином или их комбинациями зависит от доступности препарата, его влияния на выраженность симптомов и переносимости;
- бронходилататоры назначаются либо «по потребности», либо систематически применяют для предотвращения или уменьшения выраженности симптомов;
- ДДБД предпочтительнее;
- комбинации бронходилататоров повышают эффективность лечения и снижают риск побочных эффектов в сравнении с наращиванием интенсивности монотерапии.

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, посвященных обоснованию применения бронхолитиков для лечения больных ХОБЛ, установлены следующие терапевтические эффекты [2–4]:

- ↓ одышки (↓ сопротивления воздушному потоку в дыхательных путях);
- ↓ гиперинфляции;
- ↑ толерантности к физическим нагрузкам (↓ динамической гиперинфляции);
- ↑ качества сна (↓ ночного бронхоспазма);
- ↑ качества жизни;
- ↓ частоты повторных обострений заболевания.

В последней редакции Глобальной инициативы по ХОБЛ – GOLD-2013 [1] в структуре базисной терапии ДДБД занимают лидирующее положение (табл. 1).

ДДБД рекомендуются в качестве базисной терапии больным ХОБЛ независимо от тяжести течения (стадии болезни), как препараты 1 или 2-го ряда. ДДБД для базисной терапии ХОБЛ в программе GOLD-2013 представлены длительно действующими антихолинергическими

препаратами (ДДАХ) и длительно действующими β₂-агонистами (ДДБА) в качестве монотерапии и/или сочетания ДДАХ и ДДБА. Кроме того, ДДБД назначаются в качестве базисной терапии ХОБЛ в составе фиксированной комбинации (ДДБА + ингаляционные глюкокортикостероиды – ИГКС) или в сочетании с ингибитором фермента фосфодиэстеразы-4.

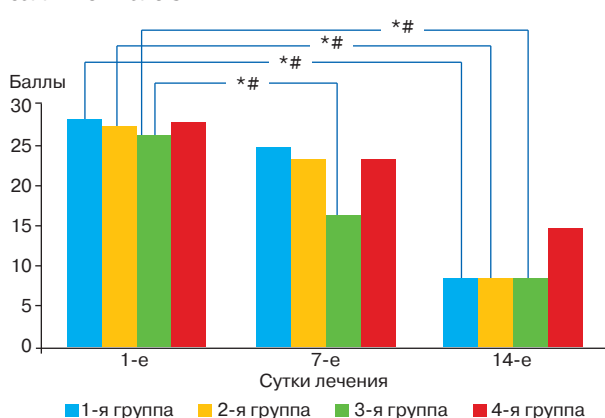
По мнению экспертов GOLD, комбинация ДДАХ и ДДБА с разным механизмом и длительностью действия более эффективна и с большей вероятностью уменьшает частоту обострений ХОБЛ, чем каждый из лекарственных средств в отдельности [4]. В исследовании J.van Noord, J.Aumann доказано преимущество одновременного сочетанного применения двух препаратов с разными механизмами действия и точками приложения. Авторы установили, что максимальное действие тиотропия бромид (ТБ) и утренней дозы формотерола проявляется непосредственно в дневное время в виде уменьшения одышки. В ночное время суток вечерняя доза формотерола, по данным авторов исследования, обеспечивала такой же оптимальный бронходилатирующий эффект, как и его утренняя доза [4]. Исследования, посвященные сочетанному применению ТБ и формотерола, свидетельствуют о том, что назначение ТБ и формотерола у больных с тяжелым течением ХОБЛ позволяет уже через 3 нед лечения сократить потребность в сальбутамоле, улучшить утренний показатель пиковой скорости выдоха (ПСВ) в большей степени, чем монотерапия каждым из изучаемых препаратов. Сочетанное применение ДДБД в течение 20 нед чаще приводит к уменьшению одышки у больных ХОБЛ по сравнению с отдельной терапией формотеролом и ТБ [4].

Одной из отличительных особенностей ХОБЛ является поражение мелких дыхательных путей (МДП), диаметр которых менее 2 мм. Основным клиническим проявлением поражения МДП при ХОБЛ является гиперинфляция (нарушение опорожнения) легких, или феномен «воздушных ловушек». Гиперинфляция легких служит ведущим механизмом формирования одышки при физической нагрузке у больных ХОБЛ [5]. В этой связи важна целе-

Сроки обследования	Группа				p между группами
	1-я (n=30)	2-я (n=30)	3-я (n=31)	4-я (n=29)	
1-е сутки					
ПСВ утром	347±3,2	351±2,5	349±2,2	350±3,0	
ПСВ вечером	359±2,3	360±2,2	357±2,7	361±2,9	
p (утром/вечером)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
3-и сутки					Утром ₂₋₃ <0,05
ПСВ утром	352±3,9	352±3,3	368±3,2	353±3,0	Утром ₁₋₃ <0,05
ПСВ вечером	363±3,1	361±3,0	378±2,7	362±2,7	Утром ₃₋₄ <0,05
p (утром) 1-3 сут			<0,05		
p (вечером) 1-3 сут			<0,05		
14-е сутки					Утром ₂₋₃ <0,05
ПСВ утром	381±2,3	382±2,5	392±2,2	366±2,3	Утром ₁₋₃ <0,05
ПСВ вечером	388±2,5	386±2,7	398±2,6	374±2,5	Утром ₃₋₄ <0,05
					Утром ₁₋₄ <0,05
					Утром ₂₋₄ <0,05
p (утром) 1-14 сут	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
p (вечером) 1-14 сут	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
p 3-14 сут	p ₃₋₁₄ <0,05	p ₃₋₁₄ <0,05	p ₃₋₁₄ <0,05	p ₃₋₁₄ <0,05	

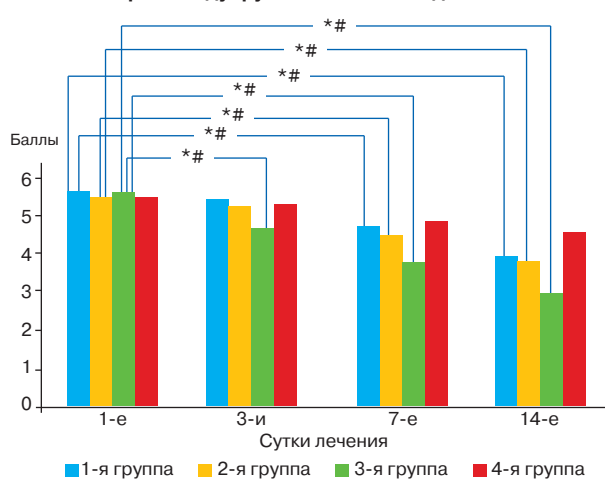
Примечание. Здесь и в табл. 4 указаны только достоверные различия между группами.

Рис. 1. Сравнительная характеристика изменения клинических симптомов в исследуемых группах, баллы по шкале САТ.



*Различия на 7 и 14-е сутки по сравнению с 1-ми сутками лечения $p_{1-7}, p_{1-14} < 0,05$; #достоверные различия показателей между группами больных $p_{1-4} < 0,05$.

Рис. 2. Сравнительная характеристика уровня одышки по шкале Борга между группами больных в динамике.



* $p_{1-3}, p_{1-7}, p_{1-14} < 0,05$; # $p_{1-4} < 0,05$

вая доставка лекарственного препарата в дистальные отделы бронхиального дерева у больных ХОБЛ. Бронхолитические средства, действующие на периферические отделы бронхиального дерева, снижают выраженность «воздушных ловушек», уменьшая легочные объемы, улучшают симптомы и переносимость физической нагрузки [5]. Формотерол (Атимос) в виде экстрамелкодисперсного аэрозоля со средним аэродинамическим диаметром частиц менее 2 мкм позволяет достичь МДП [6, 7]. В отличие от порошковых ингаляторов формотерола Атимос, который является дозированным аэрозольным ингалятором (ДАИ), обеспечивает высокую легочную депозицию в МДП независимо от тяжести ХОБЛ, уменьшая гиперинфляцию легких и одышку [8, 9].

Исходя из положения программы GOLD [1] и основываясь на результатах исследований о том, что успех лечения и предупреждения обострения ХОБЛ во многом определяется непрерывностью приема ДДБД [10–13], представляем результаты работы по оценке эффективности и безопасности применения ДДБД у больных с обострением ХОБЛ.

Материал и методы

Исследование состояло из прескрипционного, скринингового, лечебного этапа и этапа отдаленных результатов (через 1 год после обострения). В прескрипционный этап включены 140 пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение ООО «Медицинское объединение «Новая больница» Екатеринбург в неотложном порядке с установленным диагнозом ХОБЛ [1] и наличием признаков обострения по N.Anthonisen и соавт. [14]. Рандомизированы 120 больных с обострением ХОБЛ 1–2-го типа по N.Anthonisen и соавт. [14], из них 50 (41,7%) с тяжелым и 70 (58,3%) с крайне тяжелым течением ХОБЛ по GOLD [1]. Среди сопутствующих заболеваний наиболее частыми и заслуживающими внимания являлись гипертоническая болезнь, диагностированная у 85 (70,8%) больных и ишемическая болезнь сердца в 11 (9,1%) случаях. В качестве базисной терапии ХОБЛ до госпитализации 23 (19,2%) человека лечились формотеролом, 11 (9,2%) получали ТБ и 86 (71,7%) ИГКС. Рандомизация проводилась при помощи «метода конвертов» (табл. 2) на 4 терапевтические группы, характеристика и бронхолитическая терапия которых представлена в табл. 2.

Обследование больных проводили в условиях пульмонологического стационара в 1, 3, 7 и 14-й день. Оценива-

лись клинические симптомы по шкале COPD Assessment Test™ (CAT) [15], одышка – по визуальной аналоговой шкале Борга, выполнение физической нагрузки по 6-минутной шаговой пробе (6-МШП), величина объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови (SpO₂), продолжительность скорректированного интервала QT (QTc), электролиты крови, содержание глюкозы в сыворотке крови, показатели кислотно-щелочного состояния, проводилось суточное холтеровское мониторирование электрокардиографии, дважды в день определялись значения ПСВ (ПСВ утром и ПСВ вечером). Все пациенты по поводу обострения ХОБЛ получали ингаляции небулизированного раствора сальбутамола в дозе 2,5 мг «по требованию», преднизолон 40 мг/сут в течение 10 дней, амоксициллин/клавуланат 875/125 мг 2 раза в сутки. Срок лечения и наблюдения в стационаре составлял 14 дней. Отдаленные результаты изучали у больных 1, 2 и 3-й групп, т.е. получающих терапию ДДБД во время обострения ХОБЛ и продолжавших лечение в течение года. В отдаленном периоде наблюдения анализировали стоимость лечения в пульмонологическом отделении, отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стоимость и количество вызовов бригад скорой медицинской помощи (СМП).

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью прикладных программ Excel 7.0 версии Microsoft Office 2000 SR-1 Professional при помощи пакета прикладных программ Statistics for Windows, Release 4.3, StatSoft, Inc. Достоверность различий средних значений между двумя выборками определяли по t-критерию Стьюдента для нормального распределения, различия считали достоверными для $p < 0,05$. С учетом наличия 4 групп сравнения использовалась поправка Бонферрони. Для оценки достоверности отличий качественных признаков в исследуемых группах применяли критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

Достоверных различий в проявлении клинических симптомов при госпитализации во всех 4 группах не было ($p > 0,05$), что соответствует всем критериям включения в исследование.

Лечебный этап

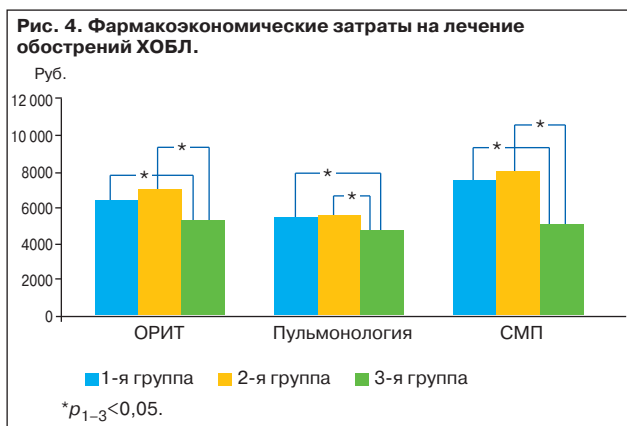
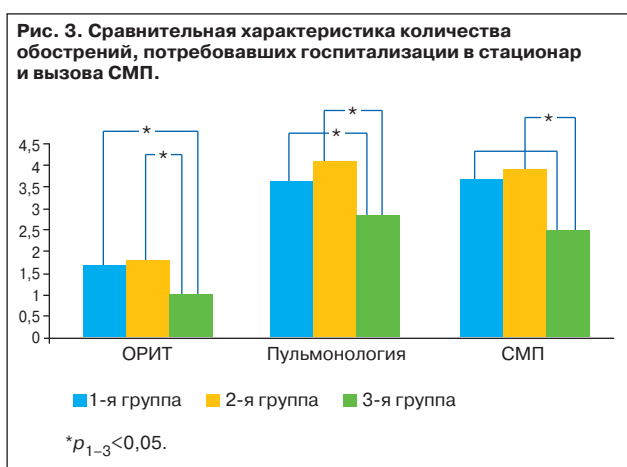
Уже на 7-е сутки лечения отмечалась значительная положительная динамика в регрессе клинических симптомов, определяемых по шкале САТ у пациентов 3-й группы (комбинированная терапия ДДАХ и ДДБА) по сравнению с пациентами остальных групп ($p < 0,05$). Отчетливое уменьшение симптомов регистрировалось на 14-й день лечения среди пациентов всех 3 групп, получающих как монотерапию ТБ или формотеролом, так и комбинированное лечение ДДБД ($p < 0,05$), в отличие от пациентов 4-й контрольной группы (без ДДБД) (рис. 1).

Анализ данного показателя в течение всего срока госпитализации позволяет утверждать, что достоверное субъективное улучшение в 3-й группе больных (ТБ + формотерол) достигнуто в более ранние сроки лечения (на 7-е сутки) по сравнению с больными, лечившимися ТБ и формотеролом (1 и 2-я группы), и пациентами 4-й группы (только сальбутамол). Этот факт свидетельствует о целесообразности комбинированного назначения пролонгированных холинолитиков и β_2 -агонистов.

Одышка во всех группах больных оценивалась по шкале Борга (исходно и в динамике на фоне проводимой терапии). Сравнительная характеристика уровня одышки по шкале Борга между группами больных в динамике представлена на рис. 2.

У пациентов, получающих комбинированные ДДБД (3-я группа) уже на 3-и сутки лечения отмечено достоверное уменьшение уровня одышки ($p < 0,05$). В остальных группах больных данный показатель к 3-м суткам

Время обследования, сут	Группа				p между группами
	1-я (n= 30)	2-я (n=30)	3-я (n=31)	4-я (n=29)	
1-е сутки	8,15±0,11	8,23±0,15	8,35±0,17	8,25±0,15	
7-е сутки	5,44±0,13	5,64±0,10	4,05±0,11	7,0±0,11	1-4<0,05
					1-3<0,05
					2-4<0,05
					2-3<0,05
					3-4<0,05
14-е сутки	3,96±0,11	3,91±0,10	2,78±0,11	5,56±0,09	1-4<0,05
					1-3<0,05
					2-4<0,05
					2-3<0,05
					3-4<0,05
p ₁₋₇ СУТ	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
p ₁₋₁₄ СУТ	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	



достоверно не менялся по сравнению с началом лечения ($p>0,05$). К 7-м суткам отмечалось достоверное снижение уровня одышки у пациентов всех 3 групп, лечившихся ДДБД, относительно исходного уровня ($p<0,05$), и отсутствие значимого регресса одышки у пациентов 4-й группы, получавших только ингаляции небулизированного раствора салбутамола «по требованию». На 14-е сутки лечения происходило дальнейшее снижение уровня одышки среди больных 1–3-й групп ($p<0,05$). Заслуживает внимания, что у пациентов 3-й группы отмечен более выраженный регресс уровня одышки в сравнении с больными всех остальных групп.

Анализ 6-МШП показал лучшие компенсаторные возможности выполнения физических нагрузок у пациентов, принимающих комбинированную терапию ДДБД (3-я группа). Это выразилось в достоверно более раннем, на фоне лечения, увеличении проходимого во время 6-МШП расстояния ($p<0,05$) по сравнению с остальными

группами больных, в том числе лечившихся только формотеролом или ТБ ($p<0,05$).

Сравнительный анализ величины $ОФВ_1$ в 4 группах больных в течение всего лечебного периода не выявил достоверно значимых отличий между группами больных и внутри каждой группы ($p>0,05$). Величина ПСВ утром/ПСВ вечером в исследуемых группах показана в табл. 3. У больных с обострением ХОБЛ при госпитализации (1-е сутки наблюдения) во всех группах ПСВ при вечернем измерении была достоверно выше утренних показателей ПСВ ($p<0,05$). При оценке ПСВ на фоне проведения бронхолитической терапии у пациентов 3-й группы уже на 3-и сутки лечения установлено достоверное повышение ПСВ утром и ПСВ вечером по сравнению с 1-ми сутками терапии ($p<0,05$), тогда как в других группах этот показатель достоверно не изменялся ($p>0,05$). При оценке уровня ПСВ на 14-е сутки лечения отмечено достоверное повышение данного показателя относительно исходных значений (1-я группа) во всех группах, в том числе и у пациентов контрольной (4-й) группы ($p<0,05$).

Следует отметить, что уровень повышения ПСВ утром был статистически значимо выше в 3-й группе ($p<0,05$) по сравнению с ПСВ утром в остальных сравниваемых группах на 3 и 14-е сутки. К окончанию лечения на 14-е сутки у больных 1 и 2-й групп ПСВ утром также статистически достоверно увеличилась по сравнению с утренней величиной ПСВ у больных 4-й группы. Таким образом, на фоне применения бронхолитической терапии обострения ХОБЛ происходит повышение уровня ПСВ. Однако назначение комбинированной бронхолитической терапии ДДБД при обострении ХОБЛ приводит к более раннему и значительному повышению ПСВ по сравнению с остальными группами.

Проведенный анализ динамики суточной потребности в ингаляциях салбутамола у больных с обострением ХОБЛ выявил снижение потребности в салбутамоле во всех группах в дневное и ночное время начиная с 7-х суток лечения ($p<0,05$) – табл. 4. У пациентов 1–3-й групп на фоне ДДБД на 7 и 14-е сутки отмечалось достоверное снижение потребности в ингаляциях салбутамола по сравнению с 4-й (контрольной) группой ($p<0,05$). Кроме того, у больных 3-й группы потребность в салбутамоле снизилась достоверно больше не только по сравнению с пациентами 4-й группы ($p<0,05$), но и с больными 1 и 2-й групп ($p<0,05$).

Наши данные подтверждают результаты проведенного С. Terzano и соавт. исследования, в котором изучалась эффективность терапии формотеролом, титотропием и их комбинацией у 80 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [13]. Авторы показали, что при одинаковом влиянии на $ОФВ_1$ в течение суток формотерол сильнее уменьшает одышку и потребность в β_2 -агонистах короткого

действия по сравнению с тиотропием, а комбинация формотерола и тиотропия оказывает достоверно больший эффект и на ОФВ₁, и на одышку по сравнению с каждым из препаратов по отдельности [13].

Важно отметить, что короткодействующие β₂-агонисты (КДБА) обладают проаритмогенным эффектом, который связан с активностью синусового узла. Сальбутамол ускоряет проведение импульса через атриовентрикулярный узел, снижает рефрактерное время возбудимости узла, а также миокарда. Потенциально эта группа препаратов обладает следующими нежелательными явлениями: увеличивает синусовую тахикардию, ишемию миокарда, сердечную недостаточность, сердечные аритмии, может явиться причиной внезапной смерти [16]. Минимальная потребность в КДБА, достигнутая назначением комбинации ДДБД, уменьшает риск развития декомпенсации имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и снижает риск развития осложнений.

Для оценки возможного влияния бронхолитической терапии на состояние сердечно-сосудистой системы проведен динамический анализ продолжительности интервала QTc и показателей холтеровского мониторирования. Достоверных отличий между группами в частоте развития нарушений ритма не наблюдалось.

При сравнении изменений в уровне SpO₂ статистически значимых различий между группами не было, как при поступлении, так и в течение всего периода наблюдения. Исходный уровень SpO₂ свидетельствовал о наличии дыхательной недостаточности 1-й степени у больных всех групп. Однако только у больных 3-й группы SpO₂, хотя и статистически недостоверно, но увеличился до нормальных значений (95,1±1,5%). Среди всех групп больных регистрировались отдельные эпизоды снижения SpO₂, которые корректировались малопоточной кислородотерапией в течение 2–3 сут.

Достоверно значимых различий не получено между группами больных по таким показателям, как уровень калия и глюкозы в сыворотке крови, что свидетельствовало о безопасности применения ДДБД для больных с обострением ХОБЛ.

При анализе частоты сердечных сокращений в дневное и ночное время суток, продолжительности интервала QTc и нарушений сердечного ритма достоверно значимых изменений в группах в течение всего срока не зарегистрировано ($p > 0,05$).

Этап отдаленных результатов

Отдельного внимания заслуживала оценка отдаленных результатов лечения (через 1 год) у больных, получавших ДДБД (1, 2 и 3-я группы). Пациенты продолжали прием назначенных во время стационарного лечебного периода ДДБД и ИГКС, назначенных в прескрипционном периоде. Лечение в течение 1-го года комбинацией ДДБД привело к достоверному замедлению падения ОФВ₁ по сравнению с больными 1-й (монотерапия ТБ) и 2-й группы (монотерапия формотеролом), соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,05$. В течение года наблюдения за больными, принимающими различную базисную терапию ДДБД, нами не было отмечено статистически значимых изменений содержания глюкозы и калия в сыворотке крови, а также интервала QTc ($p > 0,05$). Данный факт свидетельствует о безопасности применения комбинированной терапии ДДБД в течение длительного времени у больных ХОБЛ, что корреспондировало с многочисленными данными литературы [5, 6, 17].

Анализ изменений величины ПСВ выявил следующую закономерность: через год наблюдения данный показатель у пациентов 3-й группы был достоверно выше, чем в 1 и 2-й группах ($p < 0,05$), т.е. снижался медленнее, чем у пациентов, получающих монотерапию ДДБД. Данная закономерность может косвенно свидетельствовать о замедлении прогрессирования ХОБЛ у больных при комбинированном лечении ТБ и формотеролом. В группе

пациентов, получающих комбинированную бронхолитическую терапию ДДБД, расстояние, которое пройдено при выполнении 6-МШП, достоверно больше к 14-му дню лечения по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$). Через год наблюдения сохранялась способность пациентов 3-й группы к лучшему выполнению пробы с физической нагрузкой по сравнению с больными, продолжающими лечение ДДАХ или ДДБА ($p < 0,05$).

Показателем эффективности терапии ДДБД явилась оценка числа обострений ХОБЛ, потребовавших госпитализации в ОРИТ, отделение пульмонологии, и частоты вызовов СМП (рис. 3).

По представленным на рис. 3 данным видно достоверное отличие в 3-й группе по числу обострений в течение года, вызовов СМП и госпитализаций по сравнению с аналогичными показателями у пациентов 1 и 2-й групп ($p < 0,05$). Уменьшение числа госпитализаций в ОРИТ, отделение пульмонологии и частоты вызовов СМП привело к уменьшению затрат на лечение больных ХОБЛ, связанных с обострением заболевания (рис. 4).

Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности продолжения (или назначения) терапии длительнодействующими бронходилататорами больным с обострением ХОБЛ, не требующим госпитализации в ОРИТ, и/или без тяжелых нарушений газообмена (дыхательная недостаточность не выше 1-й степени) в сочетании с короткодействующими бронходилататорами «по потребности», антибактериальной (по соответствующим показаниям) и кортикостероидной госпитализацией. Одновременное назначение ТБ (Спирива) и формотерола (Атимос) при обострении заболевания у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ имеет клинические, функциональные и фармакоэкономические преимущества по сравнению с монотерапией ТБ и формотеролом не только во время лечения обострения заболевания, но и в отдаленном периоде (в течение года наблюдения).

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2013).
2. Barnes PJ, Stockley RA. COPD: Current Therapeutic Interventions and Future Approaches. *Eur Respir J* 2005; 25 (6): 1084–106.
3. Falk JA, Kadiev S, Griner GJ. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thoracic Soc* 2008; 5: 543–8.
4. Tasbkin D, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249–59.
5. Tasbkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–54.
6. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 22; 356 (8): 775–89.
7. Van Noord JA, Aumann JL. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214–22.
8. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007; 4: 225–36.
9. Acerbi D, Brambilla G, Kottakis I. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20 (3): 290–303.
10. Häussermann S, Acerbi D, Brand P et al. Lung deposition of formoterol HFA (Atimos/Forair) in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients. *J Aerosol Med* 2007; 20 (3): 331–41.
11. Bousquet J, Huchon G, Leclerc V et al. A randomized, double-blind, double-dummy, single-dose, efficacy crossover trial comparing Formoterol-HFA (pMDI) versus Formoterol-DPI (AerolizerR) and Placebo (pMDI or Aerolizer®) in Asthmatic Patients. *Respiration* 2005; 72 (Suppl. 1): 6–12.
12. Meyer T, Brand P, Eblich H et al. Deposition of Foradil P in human lungs: comparison of in vitro and in vivo data. *J Aerosol Med* 2004; 17 (1): 43–9.
13. Terzano C, Petroianni A, Conti V et al. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir Med* 2008; 102 (12): 1701–7.
14. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
15. Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–54.