

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



1'2013

Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов ХОБЛ и БА  
Сочетание ХОБЛ и БА: согласительный документ SEPAR

## Возможности применения отечественных бронходилататоров у больных бронхиальной астмой

1 – Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, отдел гранулематозных болезней легких: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;

2 – ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, кафедра пульмонологии: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

3 – НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

4 – Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, 4-е терапевтическое отделение: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

*A.F.Abubikirov, A.S.Belevsky, N.P.Knyazheskaya, N.A.Kuzubova, L.A.Mazaeva, O.N.Titova*

## Administration of domestic bronchodilators in patients with bronchial asthma

### Summary

The aim of the study was to evaluate efficacy and safety of Iprafen (Ipratropium bromide + fenoterol) and Ipraspir (Ipratropium bromide). Iprafen was used to relieve symptoms of acute bronchial obstruction (wheezing) in comparison with Berodual H in patients with mild-to-moderate persistent partially controlled asthma. Ipraspir was used as an adjuvant bronchodilator to relieve cough in comparison with Atrovent H in patients with cough and mild persistent partially controlled asthma. Each group allocated for treatment with Iprafen, Berodual H, Ipraspir or Atrovent H involved 30 asthma patients. In all patients, asthma course was stable during the total study period.

There were no difference in reduction of cough attacks between patients treated with Berodual H and Iprafen. Additional administration of Atrovent or Ipraspir resulted in nonsignificant reduction in cough frequency and intensity. In both Ipraspir and Atrovent H groups, the need in short-acting  $\beta_2$ -agonists was decreased. Functional parameters did not differed significantly between Iprafen and Berodual H, Ipraspir and Atrovent H groups. Safety of Iprafen and Ipraspir was similar as of Berodual H and Atrovent H, respectively. Therefore, the study showed equal therapeutic efficacy and safety of the drugs.

**Key words:** asthma, M-cholinolytics,  $\beta_2$ -agonists, inhaled steroids, asthma control.

### Резюме

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Ипрафен (ипратропия бромид + фенотерол) в качестве средства для купирования симптомов острой бронхообструкции (приступов затрудненного дыхания) в сравнении со стандартной терапией препаратом Беродуал Н у пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой частично контролируемой бронхиальной астмой (БА) и препарата Ипраспир (ипратропия бромид) в качестве вспомогательного бронходилатационного средства для купирования симптомов кашля в сравнении со стандартной терапией препаратом Атровент Н (ипратропия бромид) у пациентов с симптомами кашля при легкой персистирующей и среднетяжелой частично контролируемой БА. В каждом подысследовании (Ипрафен / Беродуал Н и Ипраспир / Атровент Н) участвовали по 60 пациентов с БА. Распределение по группам было следующим: 30 пациентов основной группы получали Ипрафен, 30 пациентов группы сравнения – Беродуал; в другом подысследовании 30 пациентов получали Ипраспир, 30 – Атровент. Средние показатели выраженности основных клинических проявлений БА во всех группах на протяжении всего периода исследования оказывались стабильными. На фоне приема Беродуала частота приступообразного кашля значительно уменьшилась, однако в сравнении с группой пациентов, получающих Ипрафен, существенного различия между группами по данному признаку не наблюдалось. При использовании в качестве дополнительной терапии Ипраспира и Атровента у больных БА с симптомами кашля имела тенденция к уменьшению частоты и интенсивности проявления этого клинического признака. В наблюдении Ипраспир / Атровент отмечалось снижение потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах как в основной, так и в группе сравнения. В группах Ипрафен / Беродуал и Ипраспир / Атровент отсутствовали существенные различия по функциональным показателям. По степени безопасности Ипрафен и Ипраспир не уступали средствам стандартной терапии БА – Беродуалу Н и Атровенту Н. Проведенное исследование показало терапевтическую эквивалентность и безопасность исследуемых препаратов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, М-холинолитики,  $\beta_2$ -агонисты, ингаляционные глюкокортикостероиды, контроль над астмой.

Фармпрепараты для терапии бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) подразделяются на 2 класса: короткодействующие препараты для быстрого устранения или облегчения симптомов острой бронхоконстрикции и препараты для длительного применения, которые при регулярном приеме улучшают контроль над БА и способствуют уменьшению симптомов при ХОБЛ. Бронхолитики короткого действия не являются базисными препаратами, применяются по потребности и не являются препаратами для достижения длительного контроля над БА. Но они служат важными

маркерами достижения контроля над БА. Например, при достижении контролируемого течения БА потребность в бронхолитиках короткого действия не должна превышать 2 раз в неделю. Тем не менее в реальной клинической практике пациенты вынуждены принимать их значительно чаще, т. к. контроль над БА – весьма трудная задача.

В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует большое количество препаратов-дженериков, в т. ч. бронхолитиков короткого действия. Одними из таких дженериков являются препараты Ипрафен (комбинация фенотерола и ипратропия

бромид) и Ипраспир (ипратропия бромид) производства ОАО "Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга". Выбор врачом конкретного препарата для больного помимо многих его характеристик должен ориентироваться на терапевтическую эквивалентность и результаты сравнительных исследований с оригинальными препаратами.

Известно, что при передозировке  $\beta_2$ -агонисты, в т. ч. короткого действия, имеют такие серьезные побочные эффекты, как тремор, тахикардия, учащенное сердцебиение и аритмия. Препараты этого ряда способны вызывать удлинение интервала Q–T, что способствует появлению аритмии, и даже вызвать внезапную смерть у пациентов с кардиальной патологией [1–5]. Недостатком М-холинолитиков является медленное начало и менее выраженная бронходилатация. Однако они обладают более продолжительным действием, безопасны при длительном применении и не вызывают развития тахифилаксии, характерной для  $\beta_2$ -агонистов. Количественная и качественная рецепторная активность, в отличие от симпатомиметиков, у М-холинолитиков с возрастом сохраняется [1, 6–9]. Для купирования острой бронхообструкции используют также комбинированные препараты, содержащие  $\beta_2$ -агонисты и М-холинолитики короткого действия. Оба эти активные вещества расслабляют гладкую мускулатуру бронхиального дерева путем воздействия на разные мишени, в результате чего спазмолитическое действие усиливается. Комбинированные препараты эффективны даже при недостаточном эффекте любого из его компонентов. Сочетание взаимодополняющих компонентов позволяет получить выраженный бронхолитический эффект при использовании вдвое меньшей дозы  $\beta_2$ -агониста, что сводит к минимуму вероятность осложнений: побочные эффекты крайне незначительны и возникают в основном при передозировке [2, 10].

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности применения препарата Ипрафен (комбинация ипратропия бромид и фенотерола), в качестве средства для купирования симптомов острой бронхообструкции (приступов затрудненного дыхания) в сравнении со стандартной терапией препаратом Беродуал Н (комбинация ипратропия бромид и фенотерола) у пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой частично контролируемой БА, а также препарата Ипраспир (ипратропия бромид) в качестве вспомогательного бронходилатационного средства у больных БА с симптомами кашля в сравнении с терапией препаратом Атровент Н (ипратропия бромид) пациентов с симптомами кашля при легкой персистирующей и среднетяжелой частично контролируемой БА.

## Материалы и методы

Исследование имело характер открытого сравнительного рандомизированного наблюдения, проводимого в 3 центрах в России. В каждом подисследовании (Ипрафен / Беродуал Н и Ипраспир / Атровент Н)

участвовали по 60 пациентов с БА, удовлетворяющих всем критериям включения и не имеющих критериев исключения. В задачи исследования входило сравнение исследуемых препаратов и препаратов сравнения (оригинальные препараты) по основным клиническим и функциональным показателям.

В период наблюдения было проведено сравнение клинической эффективности Ипрафена с Беродуалом Н и Ипраспира с Атровентом Н по следующим основным общепринятым параметрам:

- изменение выраженности клинических симптомов БА за 2-месячный период (по дневникам самонаблюдения);
- изменение суточной потребности в короткодействующих бронходилататорах;
- изменение ежедневных показателей пикфлоуметрии;
- изменение степени контроля над БА;
- динамика спирометрических параметров (объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), изменение ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции комбинированного препарата ипратропия бромид / фенотерол);
- наличие обострений БА.

В ходе наблюдения Ипрафен / Беродуал Н пациенты с помощью рандомизации были распределены в 2 группы в соотношении 1 : 1. 30 пациентов, рандомизированных в 1-ю группу, получали Ипрафен (ипратропия бромид + фенотерол – аэрозоль для ингаляций – по 20 + 50 мкг / доза, 200 доз в 1 баллоне) в качестве препарата, применяемого по потребности, в течение 2 мес.; 30 пациентов, рандомизированных во 2-ю группу, получали Беродуал Н (ипратропия бромид + фенотерол – аэрозоль для ингаляций по 20 + 50 мкг / доза, 200 доз в 1 баллоне) в качестве препарата, применяемого по потребности по 1–2 дозы.

В ходе наблюдения Ипраспир / Атровент Н пациенты также были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1 : 1. 30 пациентам 1-й группы был назначен Ипраспир (ипратропия бромид – аэрозоль для ингаляций по 20 мкг / доза, 200 доз в 1 баллоне) по 2 дозы 3 раза в день в течении 4 нед., 30 пациентов 2-й группы получали Атровент Н (ипратропия бромид – аэрозоль для ингаляций по 20 мкг / доза, 200 доз в 1 баллоне) по 2 дозы 3 раза в день.

Лечение исследуемыми препаратами проводилось на фоне постоянной базисной противоастматической терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС).

Критерии включения в оба подисследования были следующими:

- возраст 18–65 лет;
- диагноз БА;
- длительность заболевания  $\geq 0,5$  года до включения в исследование;
- наличие подписанного информированного согласия;
- ОФВ<sub>1</sub> > 60 % от должного расчетного уровня;
- увеличение ОФВ<sub>1</sub> > 12 % от исходного уровня спустя 15–30 мин после ингаляции 200 мкг (4 дозы) Беродуала Н;

- БА легкого или среднетяжелого течения с частичным контролем над заболеванием (по GINA, 2006);
- использование женщинами фертильного возраста адекватной контрацепции.

## Результаты и обсуждение

### Наблюдение Ипрафен / Беродуал Н

В исследование были включены 60 пациентов с БА. Основные данные пациентов обеих групп наблюдения представлены в табл. 1.

Группы пациентов, принявших участие в исследовании, были сформированы методом рандомизации и по основным показателям были аналогичными. Закончили исследование 60 пациентов.

Результаты оценки динамики наличия основных симптомов БА у пациентов обеих обследованных групп приведены в табл. 2. Оценка основных клинических проявлений заболевания осуществлялась в баллах.

Полученные данные, свидетельствуют о некоторых различиях в исследуемых группах. Так, в процессе лечения в группе Беродуала Н к заключительному визиту существенно уменьшилось количество эпизодов приступообразного кашля, чего не отмечалось в группе Ипрафена. Однако при сравнении данных между группами, существенной разницы в степени проявления симптома не было. На 2-м визите (рандомизация) частота симптомов БА у пациентов, получающих Беродуал, была значительно выше, чем

у пациентов основной группы (Ипрафен). К окончанию исследования этот показатель нивелировался и существенно не отличался в обеих группах.

В целом суммарные результаты свидетельствуют о стабильном состоянии пациентов с частично контролируемой БА по всем исследованным параметрам без возрастания потребности в бронхолитической терапии исследуемыми препаратами и существенно не отличаются.

Значимых изменений в показателях спирометрии на протяжении всего периода исследования в основной группе и группе сравнения не было, что свидетельствовало о сохранении контроля над БА (табл. 3). Результаты бронхолитического теста показали уменьшение бронхиальной гиперреактивности во всех группах. Эти данные могут свидетельствовать о потенцировании исследованными препаратами средств базисной терапии (иГКС), отвечающих за контроль над БА.

За время наблюдения побочных эффектов при использовании Ипрафена и Беродуала Н не наблюдалось. Переносимость препаратов была хорошей.

### Наблюдение Ипраспир / Атровент Н

В исследование были включены 60 пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой частично контролируемой БА с симптомами кашля. Основные демографические данные пациентов обеих групп наблюдения представлены в табл. 4.

Как следует из представленных результатов, исследовательские группы, сформированные методом

**Таблица 1**  
Основные данные исследованных пациентов

Группы больных БА	Ипрафен			Беродуал Н		
	Основная группа, n = 30	Доза* ≤ 500 мкг	Доза* > 500 мкг	Основная группа, n = 30	Доза* ≤ 500 мкг	Доза* > 500 мкг
Возраст, лет	51,73 ± 2,10	48,11 ± 4,71	53,29 ± 2,08	47,70 ± 2,10	39,87 ± 3,27	55,53 ± 3,13
Длительность БА, лет	9,78 ± 1,07	8,83 ± 2,13	10,19 ± 1,33	9,67 ± 1,29	6,00 ± 0,89	13,33 ± 2,08
Базисная терапия иГКС*, мкг	771,67 ± 44,46	355,56 ± 33,67	950,00 ± 25,98	695,00 ± 35,71	403,33 ± 22,32	986 ± 14,88

Примечание: \* – в пересчете на беклометазон

**Таблица 2**  
Клинические данные исследуемых пациентов

Группа терапии	Показатели	Визиты		
		II (0 день)	III (28 ± 3 день)	IV (56 ± 3 день)
Ипрафен, n = 30	Приступы удушья	0,74 ± 0,09	0,74 ± 0,14	0,61 ± 0,11
	Приступы кашля	1,36 ± 0,29	1,22 ± 0,42	0,97 ± 0,23
	Кол-во ингаляций	2,11 ± 0,56	2,30 ± 0,56	2,08 ± 0,46
	Ночные пробуждения	0,47 ± 0,19	0,37 ± 0,09	0,34 ± 0,08
	Пикфлоуметрия	утро вечер	375,78 ± 14,71 381,54 ± 0,15	384,03 ± 18,70 392,90 ± 17,79
Беродуал Н, n = 30	Приступы удушья	1,13 ± 0,13*	0,94 ± 0,12	0,82 ± 0,12
	Приступы кашля	0,95 ± 0,15	0,65 ± 0,11	0,50 ± 0,06**
	Кол-во ингаляций	2,28 ± 0,30	2,02 ± 0,32	1,85 ± 0,3
	Ночные пробуждения	0,35 ± 0,11	0,35 ± 0,13	0,37 ± 0,14
	Пикфлоуметрия	утро вечер	358,04 ± 21,65 370,45 ± 15,92	339,963 ± 17,82 355,58 ± 15,85

Примечание: \* – p < 0,05 (при сравнении между группами); \*\* – p < 0,02 (при сравнении внутри группы).

Таблица 3  
Функциональные показатели исследуемых пациентов

Группа терапии	Показатели	Визиты							
		I (-7-й день)		II (0-й день)		III (28-й день)		IV (56-й день)	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Ипрафен, n = 30	ФЖЕЛ, абс.	3,33 ± 0,17	3,71 ± 0,17	3,42 ± 0,2		3,52 ± 0,2	3,69 ± 0,21	3,50 ± 0,19	3,69 ± 0,19
	ФЖЕЛ, %	96,14 ± 3,40	107,92 ± 2,64	99,43 ± 3,08		101,87 ± 3,3	107,43 ± 3,32	102,13 ± 2,9	107,35 ± 3,33
	ОФВ <sub>1</sub> , абс.	2,34 ± 0,14	2,80 ± 0,16	2,41 ± 0,16		2,58 ± 0,17	2,77 ± 0,19	2,53 ± 0,16	2,77 ± 0,18
	ОФВ <sub>1</sub> , %	80,73 ± 2,61*	97,34 ± 2,91	82,68 ± 3,29		89,45 ± 3,29*	95,62 ± 3,28	88,88 ± 3,11	95,82 ± 3,0
	Δ		21,38 ± 3,25**				7,95 ± 1,36**		9,35 ± 1,87**
Беродуал Н, n = 30	ФЖЕЛ, абс.	3,38 ± 0,23	3,86 ± 0,23	3,52 ± 0,25		3,63 ± 0,25	3,81 ± 0,24	3,51 ± 0,25	3,62 ± 0,22
	ФЖЕЛ, %	95,95 ± 3,1	110,50 ± 2,99	100,25 ± 4,11		103,06 ± 2,78	108,59 ± 3,21	101,03 ± 3,53	103,94 ± 3,32
	ОФВ <sub>1</sub> , абс.	2,33 ± 0,18	2,88 ± 0,2	2,40 ± 0,2		2,54 ± 0,2	2,78 ± 0,22	2,50 ± 0,19	2,71 ± 0,19
	ОФВ <sub>1</sub> , %	78,31 ± 2,43	96,91 ± 3,17	80,81 ± 4,0		85,18 ± 3,24	93,25 ± 3,84	85,42 ± 4,12	92,09 ± 4,07
	Δ		24,93 ± 1,72**				9,56 ± 1,89**		9,09 ± 0,15**

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  (в группе по сравнению с визитом I)

рандомизации, по основным показателям были аналогичными. Оценка показателей в подгруппах, разделенных по признаку объема базисной терапии (низкими и средними дозами в пересчете на беклометазон), также показала их идентичность. Закончили исследование 57 пациентов. Один пациент в группе Ипраспира и двое в группе Атровента после 1-го визита отказались от дальнейшего участия и прекратили контакт с исследователем.

Показатели динамики основных симптомов БА в обследованных группах приведены в табл. 5

Наличие и выраженность дневных и ночных симптомов (эпизодов приступообразного кашля) в обеих группах к концу 4-й нед. лечения уменьшились, однако эти изменения не имели существенного характера.

Одним из основных параметров, характеризующих контроль над БА, является потребность в ингаляциях короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах. В период наблюдения суточная потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах тождественно снизилась как в группе Ипраспира, так и в группе Атровента. Эти изменения можно рассматривать только как тенденцию, так как они не были существенными.

Показатели пикфлоуметрии не имели различий между группами и в процессе исследования не менялись.

Средние показатели степени контроля над БА за период наблюдения в обеих группах были стабильными и к концу исследования сохранялись на исходном уровне (частичный контроль над БА).

Таблица 4  
Основные данные исследуемых пациентов

Группы больных БА	Ипраспир			Атровент Н		
	Основная группа, n = 30	Доза* ≤ 500 мкг	Доза* > 500 мкг	Основная группа, n = 30	Доза* ≤ 500 мкг	Доза* > 500 мкг
Возраст, лет	42,7 ± 2,10	40,19 ± 3,31	45,71 ± 3,45	45,83 ± 2,19	37,51 ± 3,82	52,47 ± 2,23
Длительность БА, лет	12,36 ± 1,58	10,29 ± 2,06	14,71 ± 2,74	10,73 ± 1,56	9,46 ± 2,66	11,71 ± 2,36
Базисная терапия иГКС, мкг	691,67 ± 26,79	487,50 ± 7,04	925,00 ± 31,35	735 ± 44,64	438,46 ± 41,53	961,76 ± 16,89

Примечание: \* – в пересчете на беклометазон

Таблица 5  
Клинические данные исследуемых пациентов

Группа	Показатели	Визит		
		I (-7 ± 2 день)	II (0 день)	III (28 ± 3 день)
Ипраспир, n = 29	Дневные симптомы	–	1,21 ± 0,15	1,01 ± 0,13
	Ночные симптомы	–	0,44 ± 0,12	0,24 ± 0,14
	Кол-во ингаляций (сальбутамол)	–	0,38 ± 0,15	0,25 ± 0,13
	Пикфлоуметрия		355,28 ± 16,18	355,47 ± 16,17
Атровент Н, n = 28			367,49 ± 14,92	376,02 ± 14,74
	Дневные симптомы	–	1,26 ± 0,15	0,91 ± 0,15
	Ночные симптомы	–	0,45 ± 0,13	0,32 ± 0,13
	Кол-во ингаляций (сальбутамол)	–	0,72 ± 0,37	0,64 ± 0,35
	Пикфлоуметрия		354,83 ± 18,67	358,76 ± 18,8
			369,77 ± 19,44	375,71 ± 19,17

Существенных изменений показателей спирометрии в течение периода исследования не происходило. Об изменениях показателя ОФВ<sub>1</sub>, отражающего выраженность бронхиальной обструкции, в большей степени можно судить по результатам бронходилатационного теста. Причем эти изменения были аналогичными в сравниваемых группах.

Как в основной, так и в группе сравнения прирост показателя после ингаляции коротко действующего бронхолитика существенным образом снижался в интервале между 1-м и 2-м визитом. Это снижение объясняется разной степенью бронхолитического эффекта препаратов, использованных при проведении бронходилатационного теста. Так, на 1-м визите в качестве бронходилататора использовался сальбутамол, а на 2-м — М-холинолитик (Ипраспир или Атровент Н). Вполне естественно, что у пациентов с БА  $\beta_2$ -агонист оказывает более выраженный бронхолитический эффект, чем М-холинолитик, что и отразилось на результатах функциональных тестов. Однако на следующем этапе контролируемого лечения (2–3-й визиты) при идентичных условиях проведения бронхолитического теста с использованием М-холинолитиков тенденция к снижению бронхиальной гиперреактивности сохранялась.

В группе Ипраспира коэффициент бронходилатации к 3-у визиту снизился более чем в 2 раза по сравнению со 2-м визитом. В группе Атровента подобные изменения были выражены значительно меньше.

Обсуждая полученные результаты, можно утверждать, что в целом существенных различий между группами Ипраспира и Атровента в процессе исследования установлено не было. Единственным существенным различием был показатель ФЖЕЛ в процентном отношении (больше в группе Атровента на 2-м визите). Но эти данные были получены до назначения исследуемых препаратов и, таким образом, не могут являться показателями их эффективности.

За период исследования обострений БА не происходило ни в одной из исследуемых групп, что характеризует способность проводимой терапии достигать качественного контроля над заболеванием у пациентов с БА. Нежелательных явлений за период исследования также не отмечено.

В исследовании еще раз было продемонстрировано значение М-холинолитиков в терапии БА. Эффективность применения этого класса препаратов у больных БА варьируется от крайне незначительной до почти такой же высокой, как у  $\beta_2$ -агонистов. Действие многих раздражителей, вызывающих бронхоспазм при БА, зачастую реализуется через активацию холинергических рецепторов, что приводит к рефлекторному сужению бронхов и появлению симптомов заболевания. Подчеркивая значение этого механизма бронхоконстрикции, Г.Б.Федосеев выделяет даже "холинергический вариант БА", описывая его клинические особенности [11]. Ряд механизмов, таких как усиление стимуляции афферентных рецепторов медиаторами воспаления [12], повышенное высвобождение ацетилхолина из холинергических

нервных окончаний [13], ненормальная экспрессия мускариновых рецепторов посредством увеличения количества М3-рецепторов или уменьшения М2-рецепторов [14], снижение уровня нейромодуляторов (вазоактивного кишечного пептида, оксида азота), тормозящих нейротрансмиссию [15], приводят к повышению холинергического тонуса при БА, что оправдывает назначение в качестве бронхолитической терапии антихолинергических препаратов. Кроме того, было обнаружено, что у больных с генотипом Arg/Arg бронходилатирующий эффект ипратропия даже более выражен, чем сальбутамол [16].

Кроме того, проведенный мета-анализ публикаций по оценке эффективности ипратропиума бромида в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами установил статистически значимое улучшение легочных функций, существенное снижение риска госпитализаций [17]. Не установлено наличия неблагоприятных взаимодействий между препаратами этих групп, поэтому более выраженная бронходилатация, по сравнению с каждым препаратом в отдельности, достигается без повышения риска побочных эффектов [18].

Целесообразность и безопасность применения М-холинолитиков и их сочетания с  $\beta_2$ -агонистами в качестве средства неотложной терапии у больных БА (особенно в амбулаторной практике) доказаны и обоснованы как многочисленными клиническими исследованиями, так и опытом практических врачей.

Появление на фармацевтическом рынке отечественного ипратропия и его комбинации с фенотеролом явилось основанием для определения степени их терапевтической эквивалентности хорошо зарекомендовавшим себя оригинальным препаратам (Атровент Н, Беродуал Н). Проведенное исследование показало их терапевтическую эквивалентность и безопасность, что расширяет возможность применения этих препаратов в широкой врачебной практике.

## Заключение

1. Средние показатели выраженности основных клинических проявлений БА во всех группах на протяжении всего периода исследования оказались стабильными, что характеризует возможность сохранения контроля над БА на фоне применения исследуемых препаратов.
2. На фоне приема Беродуала Н в качестве дополнительной бронхолитической терапии по потребности частота приступообразного кашля значительно уменьшилась, однако по сравнению с группой пациентов, получающих Ипрафен, существенно различия между группами по данному признаку не наблюдалось.
3. При использовании в качестве дополнительной терапии Ипраспира и Атровента Н у больных БА с симптомами кашля имеется тенденция к уменьшению частоты и интенсивности проявления клинического признака. Оба препарата оказывают аналогичное влияние на динамику клинических симптомов.

4. В наблюдении Ипраспир / Атровент Н отмечается снижение потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах в основной и группах сравнения к окончанию 4-й нед. лечения.
5. В группах наблюдения Ипрафен / Беродуал Н и Ипраспир / Атровент Н отсутствуют существенные различия функциональных показателей. Однако есть тенденция к уменьшению ответа на исследуемые препараты в бронхолитическом тесте, что можно расценивать как снижение бронхиальной гиперреактивности. Это может объясняться потенцирующим влиянием исследуемых препаратов на противовоспалительный эффект средств базисной терапии БА – иГКС.
6. По степени безопасности Ипрафен и Ипраспир не уступают средствам стандартной терапии БА – Беродуалу Н и Атровенту Н. За время наблюдения не было зафиксировано ни одного побочного эффекта при использовании данных препаратов. Таким образом, препараты Ипрафен и Ипраспир могут быть использованы в качестве вспомогательной бронходилатационной терапии для купирования симптомов одышки и кашля у пациентов с БА. По своим лечебным свойствам и профилю безопасности Ипрафен и Ипраспир не уступают оригинальным препаратам Беродуалу Н и Атровенту Н.
7. *Авдеев С.Н.* Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9): 42–46.
8. *Rodrigo G.J., Rodrigo C.* First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 1862–1868.
9. *Шмелев Е.И.* Тиотропий в лечении бронхиальной астмы. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2008; 1: 18–22.
10. *Чучалин А.Г.* Тяжелая бронхиальная астма. *Рус. мед. журн.* 2000; 8; 12 (113): 482–486.
11. *Федосеев Г.Б., Трофимов В.И.* Бронхиальная астма. СПб.: Нордмед; 2006.
12. *Molfino N.A., Slutsky A.S., Julia-Serda G. et al.* Assessment of airway tone in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1238–1243.
13. *Barnes P.J.* Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol. Rev.* 1992; 72: 699–729.
14. *Ayala L.E., Ahmed T.* Is there loss of protective muscarinic receptor mechanism in asthma? *Chest* 1989; 96: 1285–1291.
15. *Kanazawa H., Kawaguchi T., Shoji S. et al.* Synergistic effect of nitric oxide and vasoactive intestinal peptide on bronchoprotection against histamine in anesthetized guinea pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 747–750.
16. *Israel E., Chinchilli V.M., Ford J.G. et al.* Use of regulatory scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomized, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 23: 1505–1512.
17. *Rodrigo G., Rodrigo C., Burschtin O.* A meta-analysis of the effect of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am. J. Med.* 1999; 107: 363–370.
18. *Hallstrand T.S., Fahy J.* Practical management of acute asthma in adults. *Respir. Care* 2002; 47: 171–182.

## Литература

1. *Чучалин А.Г.* (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2007. 53–54.
2. *Княжеская Н.П.* Короткодействующий бронхолитик Беродуал в лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Справочник поликлин. врача* 2010; 5: 42–45.
3. *Цой А.Н., Архипов В.В.* Вопросы клинической фармакологии  $\beta_2$ -адреностимуляторов. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (21): 930–933.
4. *Dolovich M.B., Ahrens R.C., Hess D.R. et al.* Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence based guidelines: American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127: 335–371.
5. *Fink J.B., Rubin B.K.* Problems with Inhaler Use: a call for improved clinician and patient education. *Respir. Care* 2005; 50 (10): 1360–1374.
6. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 15-е изд. М.: ООО "Новая волна"; 2007.

## Информация об авторах

*Абубикиров Анвер Фатикович* – старший научный сотрудник отдела granulематозных болезней ЦНИИТ РАМН; тел.: 8-916-126-86-33; e-mail: abubik\_1@mail.ru.

*Белевский Андрей Станиславович* – д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, тел.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmobas@yandex.ru

*Княжеская Надежда Павловна* – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ; тел.: 8-910-444-62-06; e-mail: kniajeskaia@mail.ru.

*Кузубова Наталия Анатольевна* – д. м. н., зам. директора по научной работе НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова; тел.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru

*Мазаева Лариса Алексеевна* – врач-пульмонолог 4-го терапевтического отделения ЦНИИТ РАМН; тел.: 8-903-735-08-71; e-mail: lara.mazaeva@yandex.ru

*Титова Ольга Николаевна* – д.м.н., директор НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова; тел.: (812) 263-84-11; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru

Поступила 19.03.13  
© Коллектив авторов, 2013  
УДК 616.248-085.234

Адрес редакции:  
105077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 4, этаж 6,  
информационно-издательский отдел НИИ пульмонологии Росздрава.  
Тел./факс: (495) 465-48-77, тел.: (495) 744-72-98. Сайт: www.pulmonology.ru | E-mail: pulmo@pulmonology.ru

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.1990 г.  
Журнал "Пульмонология" включен в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory"  
и в список научных журналов ВАК.

Заказ № 186. Тираж 1 500 экз. Отпечатано в типографии "ОРС-Проект".

Дышать легко возможно

# БЕКЛОСПИР®

беклометазон  
аэрозоль для ингаляций дозированный




*Препарат не содержит  
озоноразрушающего фреона*



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ  
Свидетельство № 342969  
№ ЛСР-000189/09 от 16.01.2009

- 50 мкг/доза, 200 доз
- 100 мкг/доза, 200 доз
- 250 мкг/доза, 200 доз

Разработано  
и произведено  
в России   
в кооперации  
с компаниями

Великобритании   
Швейцарии   
Испании 

ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»  
Россия, 193144, Санкт-Петербург, ул. Моисеенко 24-а,  
тел/факс: (812) 271-44-34, (812) 271-29-88

 ГаленоФарм®