

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108423>

# Небулайзерная терапия в комплексном лечении хронической обструктивной болезни лёгких

Р.М. Заславская<sup>1</sup>, Г.В. Векленко<sup>2</sup><sup>1</sup> Институт космических исследований, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Небулайзерная терапия в комплексном лечении больных с бронхоспастическим синдромом прочно вошла в практику применения в основном при бронхиальной астме. Для больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) эта терапия не получила широкого распространения. Мало изучены в динамике показатели функции внешнего дыхания (ФВД), бронхиальной проходимости, кислотно-щелочного состояния, насыщения крови кислородом и временной организации ФВД, хроночувствительности к фенотеролу (Беротек®) на протяжении суток, недели, полунедельного периода при ХОБЛ.

**Цель исследования** — изучение в динамике эффективности небулайзерной терапии Беротеком® на фоне комплексной традиционной терапии больных ХОБЛ.

**Материал и методы.** Для осуществления этой задачи, кроме общепринятого клинико-лабораторного, рентгенологического, инструментального исследований, изучали показатели ФВД, спирометрии на аппарате «Метатест» (ПО «Медаппаратура», Украина), пикфлоуметрии с помощью пикфлоуметра производства Ferraris Medical Limited (Великобритания), компьютерной спирометрии с анализом кривой «поток–объём», параметров гемодинамики с помощью ЭхоКГ, а также измеряли артериальное давление (АД) по Н.С. Короткову, выполняли ЭКГ, определяли кислотно-щелочной баланс и насыщение крови кислородом. Эти комплексные исследования проводили до и после окончания терапии, а также каждые 3 ч методом пикфлоуметрии на протяжении суток, недели и половины недели у 20 больных с ХОБЛ. Времязависимые эффекты небулайзерной терапии для определения хроночувствительности к Беротеку® изучали с помощью острого клинико-фармакологического теста. Весь комплекс исследований выполняли 2 раза в сутки в 08.00 и 18.00. Полученную информацию анализировали методами вариационной статистики с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$  и разностного метода. Хронобиологическую информацию анализировали методом косинор-анализа по Ф. Хальбергу.

**Результаты.** Установлена эффективность небулайзерной терапии с Беротеком® для больных ХОБЛ. Отмечены улучшение клинической симптоматики, положительная динамика показателей ФВД, бронхиальной проходимости, кислотно-щелочного состояния, насыщения крови кислородом. Однако эта терапия не восстанавливала нарушенную временную организацию бронхиальной проходимости, частоту дыхания, показатели гемодинамики. Сохранялась лишь циркадианная ритмичность параметров пикфлоуметрии, диастолического и среднего АД. Уменьшились среднедневные, средненедельные, среднеполунедельные значения (мезоры) частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, систолического, диастолического и среднего АД, двойное произведение и увеличились значения пикфлоуметрии.

**Заключение.** Результаты проведённых исследований позволяют полагать, что двухразовое применение небулайзерной терапии (утром и вечером) у одних и тех же пациентов приводит к развитию тахифилаксии в вечернее время (чаще на 8-, 10-, 14-е сутки). На основании полученных данных рекомендуется использование Беротека® 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение недели, а небулайзерная терапия с Беротеком® (однократно в утренние часы) — не более 12 сут.

**Ключевые слова:** небулайзерная терапия; хроническая обструктивная болезнь лёгких; Беротек®; комплексная терапия.

## Как цитировать:

Заславская Р.М., Векленко Г.В. Небулайзерная терапия в комплексном лечении хронической обструктивной болезни лёгких // Российский медицинский журнал. 2022. Т. 28, № 6. С. 441–449. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108423>

Рукопись поступила: 31.05.2022

Рукопись одобрена: 01.11.2022

Опубликована: 25.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108423>

# Nebuliser therapy in complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Rina M. Zaslavskaya<sup>1</sup>, Galina V. Veklenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Space Research Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Nebulizer therapy in the complex treatment of patients with bronchospastic syndrome has become firmly established in the practice of its use mainly in bronchial asthma. For chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients, this therapy has not been widely used. Little studied was the study of the dynamics of indicators of the function of external respiration (FER), bronchial patency, acid-base state, oxygen saturation of the blood and the temporary organization of FER, chronosensitivity to fenoterol (Berotec®) during the day, week, half-week period in COPD.

**AIM:** To study the effectiveness of nebulizer therapy with Berotec® in the dynamics of treatment against the background of complex traditional therapy of COPD patients.

**MATERIALS AND METHODS:** To accomplish this task, in addition to the generally accepted clinical and laboratory, X-ray, instrumental studies, the study of FVD indicators, spirometry on the "Metatest" apparatus "Medapparatura" (Ukraine), peak flowmetry by the Ferraris Medical Limited apparatus (UK), computer spirometry with the analysis of the flow-volume curve, hemodynamic parameters using EchoCG, as well as blood pressure measurement by N.S. Korotkov, ECG. The acid-base balance and oxygen saturation of the blood were determined. These comprehensive studies were carried out before and after the end of therapy, as well as every 3 hours by peak flowmetry for a day, a week and half a week in 20 patients with COPD. The time-dependent effects of nebulizer therapy to determine chronosensitivity to Berotec® were studied using an acute clinical and pharmacological test. The whole complex of studies was carried out 2 times a day at 08.00 and 18.00. The information obtained was analyzed by methods of variational statistics using the  $\chi^2$  Pearson's criterion and the difference method. Chronobiological information was analyzed by the method of kosinor analysis according to F. Halberg.

**RESULTS:** The results of the conducted studies indicate the effectiveness of nebulizer therapy with Berotec® in COPD patients. This was manifested in the improvement of clinical symptoms, positive dynamics of indicators of FER, bronchial patency, acid-base balance, blood saturation O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>). However, this therapy did not restore the disturbed temporary organization of bronchial patency, BH, hemodynamic parameters. Only the circadian rhythmicity of the parameters of peak flowmetry, DAD, and ADsr was preserved. The average daily, average weekly, average weekly values (mesors) of BH, HR, SAD, DAD, ADsr, double product (DP) decreased and the values of peak flowmetry increased.

**CONCLUSION:** The results of the conducted studies suggest that 2-time use of nebulizer therapy in the morning and in the evening in the same patients leads to the fact that tachyphylaxis develops more often in the evening on the 8<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> day. Based on the data obtained, it is recommended to use the Berotec® 2 times a day (morning and evening) during the week, and a single application of nebulizer therapy with Berotec® can be carried out in the morning for no more than 12 days.

**Keywords:** nebulizer therapy; chronic obstructive pulmonary disease; Berotec®; complex therapy.

## To cite this article:

Zaslavskaya RM, Veklenko GV. Nebuliser therapy in complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2022;28(6):441–449. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf108423>

Received: 31.05.2022

Accepted: 01.11.2022

Published: 25.12.2022

## ОБОСНОВАНИЕ

По мнению многих авторов, одним из эффективных методов лечения хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) является включение в комплексную терапию ингаляционных форм бронхолитических препаратов [1, 2]. Предпочтительность ингаляционного пути введения лекарственных средств объясняется возможностью непосредственной доставки препарата к органу-мишени (дыхательные пути), более быстрым достижением лечебного эффекта, минимальным числом и выраженностью нежелательных системных реакций [3]. В лечении респираторных заболеваний преимущества непосредственной доставки препарата в лёгкие чётко продемонстрированы широким использованием ингаляционных глюкокортикоидов, бета-агонистов и антихолинергических препаратов.

Небулайзеры (от слова «небула» — туман) — устройства, используемые для получения из растворов лекарственных средств аэрозоля. Большинство небулайзеров малого объёма относятся к струйному типу. Действие их основано на законе Бернулли. При их применении отсутствует необходимость координации ингаляции со вдохом пациента.

Лишь незначительное количество препаратов производится в виде растворов для небулайзера. Это будесонид, кромогликонат натрия, бета-2-агонисты и ипратропия бромид. Показано, что эффективность ингаляционной терапии ХОБЛ в период обострения, проводимой с помощью небулайзера, выше, чем при использовании дозированных ингаляторов со спейсером. От успешного выбора систем доставки препаратов в дыхательные пути зависит попадание лекарства из ингалятора в лёгкие больного. Авторы сочли необходимым оценить факторы, от которых зависит этот процесс.

**Цель** настоящего исследования — изучение в динамике эффективности небулайзерной терапии Беротеком® на фоне комплексной традиционной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали больные ХОБЛ ( $n=20$ ), получавшие 2 раза в сутки, утром в 8.00 и вечером в 18.00, небулайзерную терапию Беротеком® на фоне традиционного лечения. Средний возраст больных составил  $64,9 \pm 1,9$  года. Длительность заболевания в среднем была равна  $17,25 \pm 3,10$  года. Всем пациентам проводили общепринятые клинико-лабораторное, рентгенологическое и инструментальное обследования и дополнительно определяли показатели функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирографии аппаратом «Метатест» (ПО «Медаппаратура», Украина), компьютерной спирометрии на анализаторе Spirosift 5000 (Fukuda, Япония), пикфлоуметрии, пневматометрии вдоха и выдоха. Изучали следующие показатели:

- параметры гемодинамики, сатурацию крови;
- кислотно-щелочное состояние (КЩС);
- жизненную ёмкость лёгких (VC);

- форсированную жизненную ёмкость лёгких (FVC);
- резервный объём вдоха (IRV);
- резервный объём выдоха (ERV);
- дыхательный объём (TV);
- объём форсированного выдоха за 0,5 с (FEV<sub>0.5</sub>);
- объём форсированного выдоха за 1 с (FEV<sub>1</sub>);
- объём форсированного выдоха за 3 с (FEV<sub>3</sub>);
- FEV<sub>1</sub>/VC, % — индекс Тиффно;
- FEF 25–75% — объёмную скорость форсированного выдоха в интервале 25–75% FVC;
- FEF 75–85% — объёмную скорость форсированного выдоха в интервале 75–85% FVC;
- пиковую объёмную скорость выдоха (PEF);
- максимальную объёмную вентиляцию лёгких (MVV);
- концентрацию углекислого газа в венозной крови (HCO<sub>2</sub>);
- концентрацию кислорода в венозной крови (tO<sub>2</sub>);
- парциальное давление углекислого газа в венозной крови (pCO<sub>2</sub>);
- парциальное давление кислорода в венозной крови (pO<sub>2</sub>).

Все указанные показатели изучали до старта лечения, в течение суток каждые 3 ч, а затем в течение недели — в начале лечения и в конце его (каждые 3 ч). До и сразу после ингаляции Беротеком® через 15, 30, 45, 60, 120, 180 мин проводили пикфлоуметрию. Кроме этого, выполняли компьютерную спирометрию с анализом кривой «поток–объём» однократно до и после лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты этой серии исследований свидетельствовали об эффективности небулайзерной терапии Беротеком® у больных ХОБЛ. Отмечено уменьшение кашля с мокротой, частоты дыхания (ЧД) и одышки. Клиническое улучшение наступало в среднем через  $3,5 \pm 0,4$  дня. Динамика показателей ФВД и КЩС у больных, получавших ингаляционную терапию Беротеком® на струйном небулайзере, представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что после лечения статистически значимо увеличились VC и показатели бронхиальной проходимости. VC возросла с  $1,828 \pm 0,134$  до  $2,155 \pm 0,143$  л ( $p < 0,0002$ ), т.е. с  $53,60 \pm 3,50\%$  до  $64,15 \pm 3,95\%$ . FVC возросла с  $1,027 \pm 0,100$  до  $1,456 \pm 0,120$  л ( $p < 0,0004$ ). Значение теста Тиффно возросло с  $53,68$  до  $59,76\%$ . MVV увеличилась с  $40,20 \pm 4,90$  до  $49,063 \pm 4,480$  л/мин ( $p < 0,0095$ ).

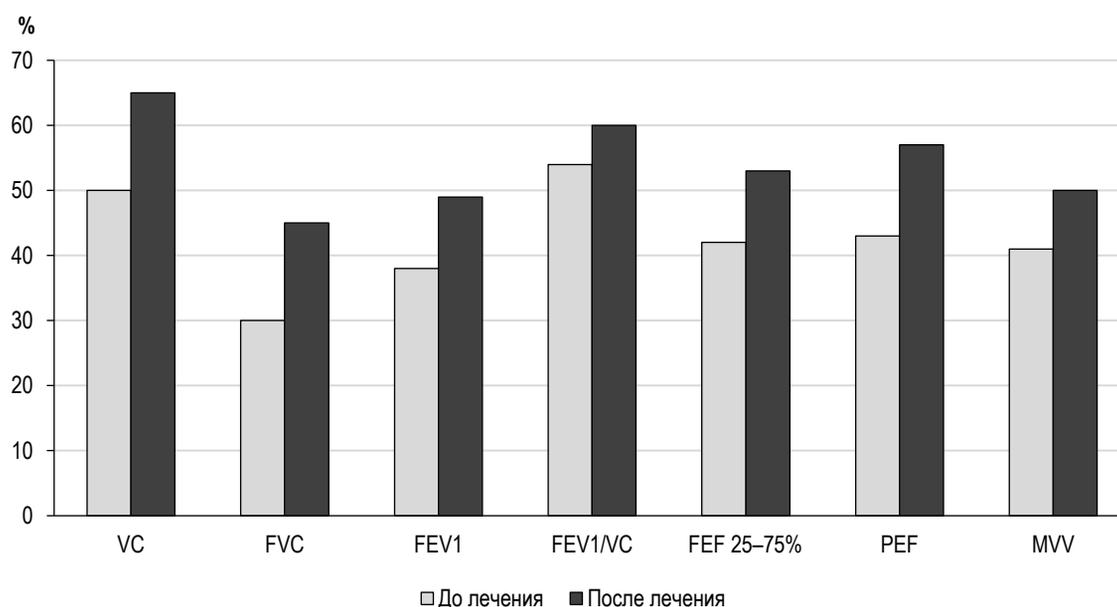
На рис. 1 показана динамика показателей ФВД и бронхиальной проходимости в процентах к должным величинам.

При анализе показателей КЩС до и после небулайзерной терапии Беротеком® отмечалось статистически незначимое уменьшение pCO<sub>2</sub> с  $52,50 \pm 1,78$  до  $48,64 \pm 2,52$  мм рт.ст. и статистически значимое увеличение pO<sub>2</sub> с  $28,50 \pm 2,02$  до  $35,529 \pm 3,760$  мм рт.ст., а также SaO<sub>2</sub> с  $43,99 \pm 4,73$  до  $56,980 \pm 5,077\%$  ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Влияние небулайзерной терапии Беротеком® на показатели функции внешнего дыхания, кислотно-щелочного состояния, SaO<sub>2</sub> у больных хронической обструктивной болезнью лёгких среднего и пожилого возраста

**Table 1.** The effect of nebulizer therapy with Berotec® on the indicators of respiratory function, acid-base state, SaO<sub>2</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease of middle and elderly age

| Показатели                   | До лечения (M±m) | После лечения (M±m) | p       | Процент прироста |
|------------------------------|------------------|---------------------|---------|------------------|
| VC, л                        | 1,828±0,134      | 2,155±0,143         | <0,0002 | 17,8             |
| VC, %                        | 53,60±3,50       | 64,15±3,95          | <0,0002 | 19,6             |
| FVC, л                       | 1,027±0,100      | 1,456±0,120         | <0,0004 | 41,7             |
| FVC, %                       | 30,69±3,0        | 43,71±4,06          | <0,0004 | 42,4             |
| FEV1, л                      | 0,973±0,099      | 1,274±0,10          | <0,001  | 30               |
| FEV1, %                      | 37,35±3,65       | 49,14±4,08          | <0,001  | 31,5             |
| FEV1/VC, %                   | 53,68±3,62       | 59,76±3,50          | <0,05   | 11,3             |
| FEF 25–75, л                 | 1,018±0,142      | 1,298±0,180         | <0,02   | 27,5             |
| FEF 25–75, %                 | 41,15±5,40       | 53,55±7,19          | <0,02   | 30,1             |
| FEF 75–85, л                 | 0,716±0,120      | 0,947±0,129         | <0,04   | 32,3             |
| PEF, л/мин                   | 156,80±15,09     | 196,68±17,70        | <0,0004 | 25,4             |
| PEF, %                       | 43,50±4,04       | 56,10±5,11          | <0,006  | 28,9             |
| MVV, л/мин                   | 40,20±4,90       | 49,063±4,480        | <0,0095 | 22               |
| MVV, %                       | 40,30±3,94       | 49,63±4,77          | <0,006  | 23,1             |
| pH                           | 7,318±0,012      | 7,345±0,011         | <0,08   | 0,4              |
| pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст. | 52,50±1,78       | 48,64±2,52          | <0,08   | -7,4             |
| pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.  | 28,50±2,02       | 35,529±3,760        | <0,0001 | 24,6             |
| HCO <sub>2</sub> , ммоль/л   | 23,010±0,409     | 23,456±0,310        | —       | 1,9              |
| tO <sub>2</sub> , ммоль/л    | 27,479±0,874     | 27,541±0,770        | —       | 0,22             |
| SaO <sub>2</sub> , %         | 43,99±4,73       | 56,980±5,077        | <0,05   | 29,5             |



**Рис. 1.** Показатели функции внешнего дыхания, бронхиальной проходимости у больных хронической обструктивной болезнью лёгких до и после небулайзерной терапии Беротеком®, % к должным величинам.

**Fig. 1.** Indicators of respiratory function, bronchial patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and after nebulizer therapy with Berotec®, % to the proper values.

По данным косинор-анализа по Ф. Хальбергу, до лечения у больных были увеличены среднесуточные показатели (мезоры) ЧД, частота сердечных сокращений (ЧСС), повышено систолическое АД, а бронхиальная проходимость по данным пикфлоуметрии — снижена. Циркадианные ритмы были установлены в отношении пикфлоуметрии с мезором 246,23 л/мин, акрофазой в 13:52 и амплитудой, равной 27,86 л/мин. До небулайзерной терапии наблюдалось нарушение циркадианной организации бронхиальной проходимости и гемодинамики: ЧД, ЧСС, систолическое и диастолическое АД, среднее АД, пульсовое АД, двойное произведение (ДП). Это проявилось снижением мезора пикфлоуметрии, увеличением мезоров ЧСС, систолического АД, смещением акрофаз систолического, диастолического, среднего, пульсового АД, ДП к ночным часам, отсутствием закономерной ритмичности ЧД и ЧСС. После курса небулайзерной терапии Беротеком® помимо улучшения клинической симптоматики отмечено уменьшение среднесуточных значений всех вышеуказанных показателей. Однако исчез циркадианный ритм систолического, пульсового АД, ДП и сохранялось нарушение структуры ритма диастолического АД в виде установления его акрофазы ночью (в 02:34). Ритм пикфлоуметрии сохранился с той же характеристикой его параметров. Циркадианная структура ЧД, ЧСС не нормализовалась (табл. 2).

Результаты исследований околонедельных (циркасептанных ритмов) показали, что циркасептанные ритмы бронхиальной проходимости, гемодинамики, ЧД до лечения не выявляются. Можно лишь отметить увеличение средненедельных значений мезоров ЧД, ЧСС, систолического, диастолического, среднего АД, ДП, снижение мезора пикфлоуметрии. После небулайзерной терапии Беротеком® циркасептанные ритмы изучаемых показателей не появились, однако отмечено уменьшение циркасептанных мезоров ЧД, ЧСС, систолического, диастолического, среднего АД, пульсового АД, ДП и возрастание мезора пикфлоуметрии (табл. 3).

Таким образом, небулайзерная терапия Беротеком® на фоне традиционной терапии больных ХОБЛ не оказывала нормализующего действия на циркасептанную организацию бронхиальной проходимости и показатели гемодинамики. Однако средненедельные значения мезоров изучаемых показателей улучшились. Так, снизились циркасептанные мезоры ЧД, ЧСС, систолического, диастолического, среднего АД, пульсового АД, ДП, увеличился мезор пикфлоуметрии. Результаты исследования циркасептанной организации бронхиальной проходимости и показателей гемодинамики до лечения выявили наличие циркасептанных ритмов систолического, диастолического, среднего АД, пульсового АД, ДП. Циркасептанные ритмы ЧД и пикфлоуметрии до лечения

**Таблица 2.** Циркадианная структура показателей бронхиальной проходимости и гемодинамики до и после небулайзерной терапии Беротеком® у больных хронической обструктивной болезнью лёгких

**Table 2.** Circadian structure of bronchial patency and hemodynamics before and after nebulizer therapy with Berotec® in patients with chronic obstructive pulmonary disease

| Показатели                  | Мезор                      |                           | Амплитуда              |                     | Акрофаза                     |                              |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|
|                             | 95% доверительный интервал |                           |                        |                     |                              |                              |
|                             | До лечения                 | После лечения             | До лечения             | После лечения       | До лечения                   | После лечения                |
| ЧД, в минуту                | 22,35<br>(21,37–23,34)     | 18,76<br>(15,84–21,67)    | —                      | —                   | —                            | —                            |
| ЧСС, в минуту               | 82,54<br>(78,97–86,04)     | 72,23<br>(61,19–83,27)    | —                      | —                   | —                            | —                            |
| Систолическое АД, мм рт.ст  | 144,72<br>(137,99–151,44)  | 122,76<br>(104,1–141,43)  | 10,38<br>(5,88–14,88)  | —                   | 01 ч 44 мин<br>(1.04–2.31)   | —                            |
| Диастолическое АД, мм рт.ст | 81,35<br>(86,47–96,22)     | 80,4<br>(68,31–92,49)     | 5,48<br>(2,98–7,98)    | 3,91 (1,69–6,14)    | 02 ч 30 мин<br>(01.46–03.40) | 02 ч 43 мин<br>(01.25–04.11) |
| АД среднее, мм рт.ст        | 109,14<br>(103,85–114,42)  | 94,52<br>(80,34–108,71)   | 7,08<br>(4,19–9,96)    | 3,61 (0,83–6,39)    | 02 ч 08 мин<br>(01.30–03.02) | 02 ч 27 мин<br>(00.42–06.02) |
| Пульсовое АД, мм рт.ст      | 53,37<br>(49,70–57,03)     | 42,36<br>(34,93–49,79)    | 5,13<br>(2,45–7,80)    | —                   | 00 ч 55 мин<br>(22.58–01.55) | 13 ч 51 мин<br>(13.22–14.25) |
| ДП, усл. ед.                | 118,4<br>(112,51–124,28)   | 98,17<br>(82,96–113,38)   | 8,3<br>(3,12–13,48)    | —                   | 01 ч 53 мин<br>(01.08–03.33) | —                            |
| Пикфлоуметрия, л/мин        | 246,23<br>(214,67–277,78)  | 242,81<br>(189,15–296,47) | 27,86<br>(13,52–42,21) | 34,73 (18,68–50,78) | 13 ч 52 мин<br>(12.40–14.52) | —                            |

**Примечание:** ритм считается обнаруженным при наличии данных об амплитуде и акрофазе.

**Note:** The rhythm is considered detected if there is data on amplitude and acrophase.

**Таблица 3.** Мезоры средненедельных значений показателей бронхиальной проходимости и гемодинамики до и после небулайзерной терапии Беротеком® у больных хронической обструктивной болезнью лёгких среднего и пожилого возраста

**Table 3.** Mesors of average weekly values of bronchial patency and hemodynamics before and after nebulizer therapy with Berotec® in patients with chronic obstructive pulmonary disease of middle and elderly age

| Мезор         | ЧД, в минуту           | ЧСС, в минуту          | Систолическое АД, мм рт.ст | Диастолическое АД, мм рт.ст | АД среднее, мм рт.ст      | Пульсовое АД, мм рт.ст | ДП, усл. ед.            | Пик-флоуметрия            |
|---------------|------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|
| До лечения    | 21,35<br>(19,05–23,66) | 81,91<br>(78,68–85,14) | 139,84<br>(133,64–146,04)  | 88,34<br>(83,90–92,79)      | 105,51<br>(100,75–110,27) | 51,5<br>(47,61–55,39)  | 114<br>(109,14–119,03)  | 252,88<br>(212,24–293,52) |
| После лечения | 18,89<br>(16,01–21,78) | 72,76<br>(61,62–83,90) | 120,54<br>(102,48–138,60)  | 77,98<br>(66,25–89,70)      | 92,16<br>(78,39–105,94)   | 42,56<br>(35,63–49,50) | 97,43<br>(82,10–112,76) | 264,8<br>(211,18–318,42)  |

не были установлены. После небулайзерной терапии все циркасемисептанные ритмы гемодинамики не определялись. Результаты исследования циркасемисептанных ритмов изучаемых показателей представлены в табл. 4.

Следует отметить исчезновение после лечения Беротеком® циркасемисептанных ритмов систолического, диастолического, среднего АД, пульсового АД, ДП, которые наблюдались до его применения.

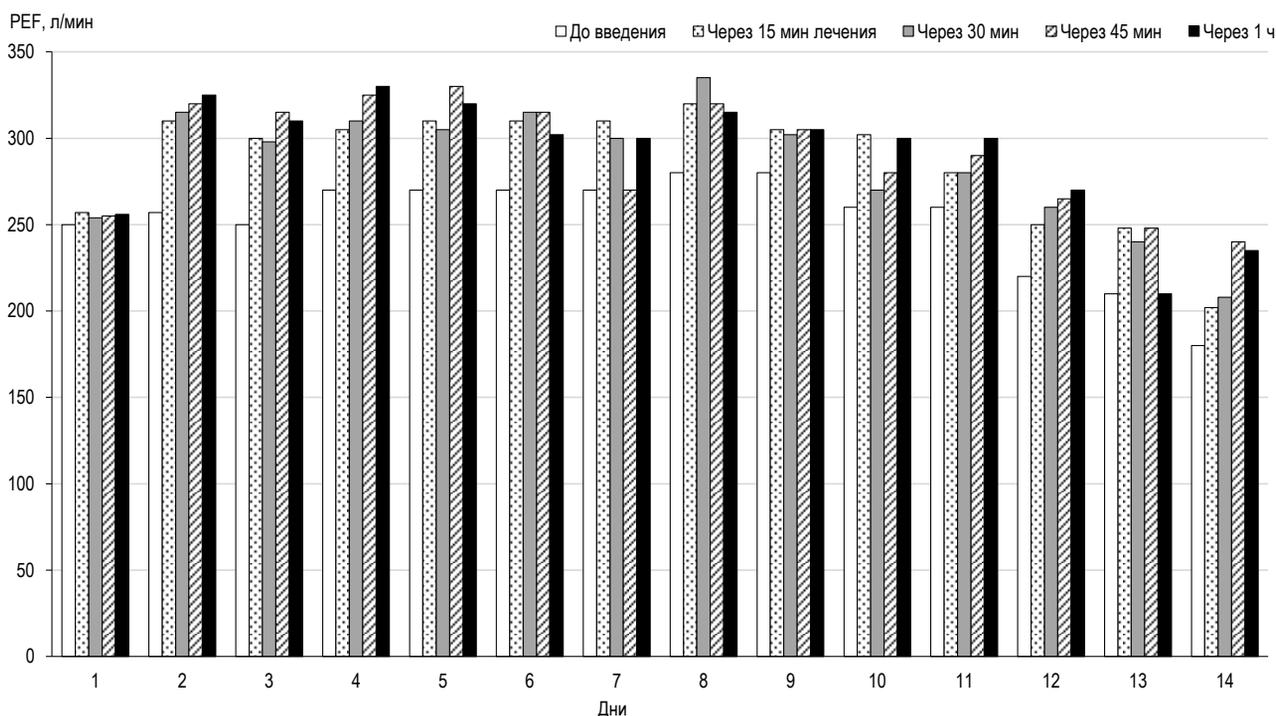
С целью выявления влияния небулайзерной терапии Беротеком® на бронхиальную проходимость утром и вечером у больных ХОБЛ до, сразу и через 15, 30, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч после ингаляции проводили пикфлоуметрию в период от 6 до 25 дней (в среднем в течение 14 дней).

Анализ этих исследований показал, что утром сразу после ингаляции Беротеком® с помощью небулайзера, а затем через 15, 30, 45 мин, 1 ч, а в ряде случаев и через 2–3 ч наблюдалось статистически значимое увеличение бронхиальной проходимости. Причём на 2–4-е сутки максимум увеличения бронхиальной проходимости отмечен через 45 мин, 1 ч, а на 8-е сутки — через 30 мин после ингаляции. Начиная с 12-х суток исходный уровень бронхиальной проходимости становился ниже, чем в предыдущие сутки, и прирост величины бронхиальной проходимости был статистически значим через 15, 30 мин, 1 ч; на 13-е сутки — через 15 мин, на 14-е сутки — через 30 мин, 45 мин и 1 ч. Однако следует отметить,

**Таблица 4.** Циркасемисептанная структура показателей бронхиальной проходимости и гемодинамики до и после небулайзерной терапии Беротеком® у больных хронической обструктивной болезнью лёгких среднего и пожилого возраста

**Table 4.** Circasemiseptannaya structure of bronchial patency and hemodynamics before and after nebulizer therapy with Berotec® in patients with chronic obstructive pulmonary disease of middle and elderly age

| Показатели                  | Мезор                      |                           | Амплитуда           |               | Акрофаза                     |               |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------|---------------|------------------------------|---------------|
|                             | 95% доверительный интервал |                           |                     |               |                              |               |
|                             | До лечения                 | После лечения             | До лечения          | После лечения | До лечения                   | После лечения |
| ЧД, в минуту                | 22,18<br>(21,07–23,29)     | 18,88<br>(16,00–21,77)    | —                   | —             | —                            | —             |
| ЧСС, в минуту               | 82,45<br>(79,14–85,75)     | 72,78<br>(61,60–83,97)    | —                   | —             | —                            | —             |
| Систолическое АД, мм рт.ст  | 138,26<br>(132,38–144,14)  | 120,97<br>(102,91–139,03) | 2,64<br>(0,43–4,84) | —             | 07 ч 30 мин<br>(74,37–19,35) | —             |
| Диастолическое АД, мм рт.ст | 87,95<br>(83,52–93,39)     | 77,94<br>(66,22–89,68)    | 1,41<br>(0,10–2,72) | —             | 13 ч 12 мин<br>(01,16–32,31) | —             |
| АД среднее, мм рт.ст        | 104,72<br>(100,03–109,41)  | 92,28<br>(78,52–106,04)   | 1,78<br>(0,13–3,43) | —             | 10 ч 27 мин<br>(78,00–24,37) | —             |
| Пульсовое АД, мм рт.ст      | 50,31<br>(46,87–53,74)     | 43,03<br>(36,04–50,09)    | 1,47<br>(0,07–2,87) | —             | 02 ч 02 мин<br>(67,41–19,38) | —             |
| ДП, усл. ед.                | 113,27<br>(108,64–117,90)  | 97,74<br>(82,40–113,09)   | 2,35<br>(0,39–4,31) | —             | 03 ч 56 мин<br>(73,14–16,49) | —             |
| Пикфлоуметрия, л/мин        | 262,22<br>(229,06–295,37)  | 265,4<br>(211,65–319,16)  | —                   | —             | —                            | —             |



**Рис. 2.** Острые клинико-фармакологические тесты с Беротеком®, ингалируемым небулайзером в 8.30, по данным пикфлоуметрии.  
**Fig. 2.** Acute clinical and pharmacological tests with Berotec® inhaled by a nebulizer at 8.30, according to peak flowmetry.

что тенденция к некоторому снижению исходной величины бронхиальной проходимости начиная с 10-х суток была статистически не значимой по отношению к исходному уровню в 1-й день лечения. Максимальный прирост бронхиальной проходимости в острой пробе наблюдался на 8-е сутки через 30 мин после ингаляции Беротеком® с помощью небулайзера. Прирост величины бронхиальной проходимости составил 37% по отношению к исходному уровню в 1-е сутки. Все эти данные получены при изучении времязависимых эффектов небулайзерной терапии с Беротеком® в течение 14 сут при проведении пробы в 8.30 ежедневно (рис. 2).

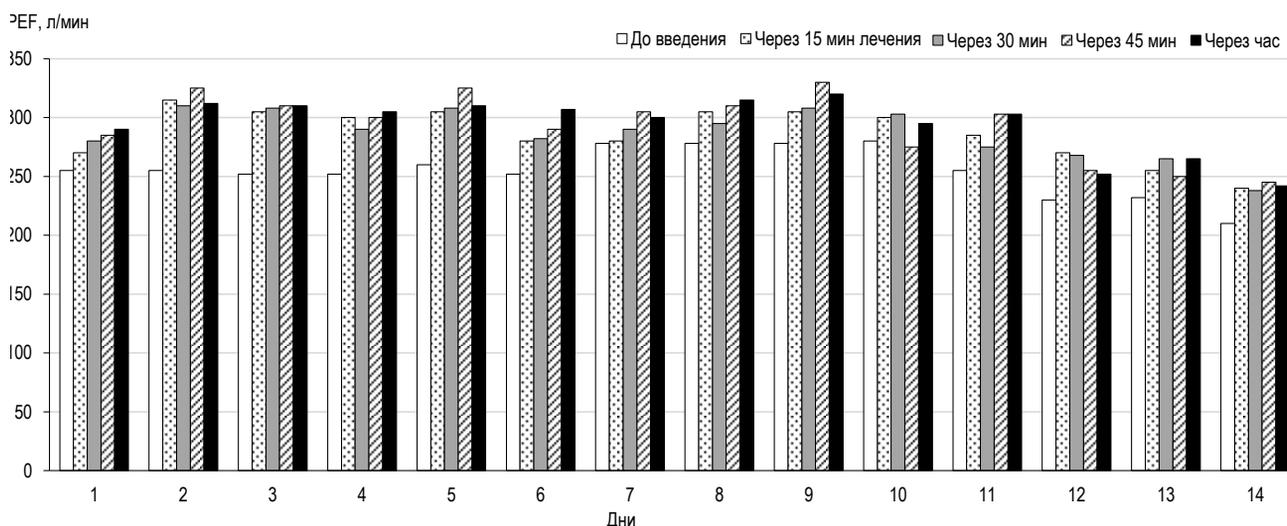
Следует предположить, что снижение эффекта небулайзерной терапии Беротеком®, наступающее на 12-, 13-, 14-е сутки лечения при его применении в утренние часы, может быть вызвано явлениями тахифилаксии, т.е. снижением чувствительности бета-2-адренорецепторов бронхов к Беротеку®, являющемуся их агонистом. В серии исследований динамики бронхиальной проходимости под влиянием ингаляций Беротеком®, проводимых в вечернее время (18.00), отмечено более высокое исходное значение пикфлоуметрии (265,278 л/мин) до пробы с препаратом по сравнению с утренними часами (рис. 3).

В течение 7 дней от начала лечения Беротеком® отмечено статистически значимое увеличение бронхиальной проходимости сразу и через 15, 30, 45 мин и 1 ч после ингаляции небулайзером. Однако на 8-е сутки эффект небулайзерной терапии отсутствовал, что может быть обусловлено явлениями тахифилаксии, связанной со снижением чувствительности бета-2-адренорецепторов к Беротеку®. На 9-е сутки чувствительность к Беротеку®

кратковременно восстанавливалась, что проявлялось максимумом бронхиальной проходимости через 45 мин после ингаляции, достигая 330,445 л/мин. В последующие сроки исследования начиная с 10-х суток вновь отмечено снижение эффекта Беротека®, а на 11–13-е сутки — и снижение исходного значения бронхиальной проходимости с её увеличением на 15, 30, 45, 60 мин после ингаляции. К 14-му дню отмечалось не только снижение исходного фона бронхиальной проходимости, но и отсутствие статистически значимой динамики в виде повышения бронхиальной проходимости под влиянием Беротека®. Эти данные позволяют полагать, что двухразовое применение небулайзерной терапии утром и вечером у одних и тех же больных с ХОБЛ приводит к тому, что в вечернее время чаще наблюдаются симптомы тахифилаксии на 8-, 10-, 14-е сутки. Результаты этих исследований дают основание для рекомендации использования Беротека® дважды в сутки (утром и вечером) в течение недели, а однократное применение небулайзерной терапии в утренние часы может проводиться не более 12 сут.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности небулайзерной терапии Беротеком® на фоне комплексного лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Под влиянием терапии улучшились клиническая симптоматика, показатели функции внешнего дыхания и бронхиальная проходимость, сохранилась циркадианная структура пикфлоуметрии, диастолическое и среднее АД. Циркасептанная



**Рис. 3.** Острые клинико-фармакологические тесты с Беротеком®, ингалируемым небулайзером в 18.00, по данным пикфлоуметрии.  
**Fig. 3.** Acute clinical and pharmacological tests with Berotec® inhaled by a nebulizer at 18.00, according to peak flowmetry.

организация гемодинамики выявлялась до лечения в отношении систолического, диастолического и среднего АД, пульсового АД, ДП, но не определялась в отношении частоты дыхания, частоты сердечных сокращений и бронхиальной проходимости, а также показателей функции внешнего дыхания. После лечения исчезла циркасеptанная и циркасемисептанная структура всех указанных показателей. По данным острого клинико-фармакологического теста с Беротеком® отмечено улучшение бронхиальной проходимости после ингаляции Беротека® утром при максимальном её приросте на 8-е сутки. На фоне ингаляции Беротека® утром максимальное повышение показателей пикфлоуметрии (на 37%) отмечено на 8-е сутки, через 30 мин после ингаляции. На фоне ингаляции Беротека® вечером максимальный прирост показателей пикфлоуметрии зафиксирован на 9-е сутки, но раньше и чаще наблюдались явления тахифилаксии (на 8-, 10-, 14-е сутки), что связано со снижением чувствительности бета-2-адренорецепторов к Беротеку®. Результаты этих исследований дают основание для применения Беротека® 2 раза в сутки (утром и вечером) в течение недели, а однократное использование небулайзерной терапии утром следует осуществлять не более 12 сут.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., и др. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Федеральная программа // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 1. С. 9–33.
2. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Москва: Медицина, 1996. 176 с.
3. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Бронхолитическая терапия больных со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 16. С. 701–706.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов:** Р.М. Заславская — руководство исследованием и редактирование; Г.В. Векленко — сбор данных, написание рукописи. Оба автора внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Author contribution:** R.M. Zaslavskaya — research management and editing; G.V. Veklenko — data collection, manuscript writing. Both authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## REFERENCES

1. Ajsanov ZR, Kokosov AN, Ovcharenko SI, et al. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' l'jogkih. Federal'naja programma. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2001;9(1):9–33. (In Russ).
2. Belousov JuB, Omel'janovskij VV. *Klinicheskaja farmakologija boleznij organov dyhaniya*. Moscow: Medicina; 1996. 176 p. (In Russ).
3. Sinopal'nikov AI, Kljachkina IL. Bronholiticheskaja terapija bol'nyh so stabil'nym techeniem hronicheskoy obstruktivnoj boleznij legkih. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2002;10(16):701–706. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

\* **Заславская Рина Михайловна**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 84/32;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3476-7774>;  
eLibrary SPIN: 8332-4779;  
e-mail: rinazaslavskya@mail.ru

**Векленко Галина Викторовна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7764-7713>;  
eLibrary SPIN: 9721-8225;  
e-mail: veklenko@zkgmu.kz

## AUTHORS INFO

\* **Rina M. Zaslavskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;  
address: 84/32 Profsojuznaja street, 117997, Moscow, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3476-7774>;  
eLibrary SPIN: 8332-4779;  
e-mail: rinazaslavskya@mail.ru

**Galina V. Veklenko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7764-7713>;  
eLibrary SPIN: 9721-8225;  
e-mail: veklenko@zkgmu.kz

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author