



Результаты острой бронхолитической пробы с отечественным генерическим бронхолитиком ипратропием/фенотеролом

**И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев, С.О. Ермолова, Н.М. Шмелева,
Н.М. Рахматуллина, И.Н. Салахова, А.Р. Вафина, А.А. Визель**

В трех регионах Российской Федерации (Москва, Ленинградская область, Республика Татарстан) проведена оценка эффективности и безопасности применения отечественного генерического препарата ипратропия/фенотерола при его доставке через дозированный аэрозольный ингалятор у 135 больных бронхиальной астмой (БА) и 104 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также его сравнение с оригинальным препаратом. Установлено, что отечественный генерический комбинированный бронхолитик не уступал по эффективности и безопасности оригинальному, в то же время выявлены особенности эффектов каждого из лекарственных препаратов при двух бронхобструктивных заболеваниях – БА и ХОБЛ.

Ключевые слова: ипратропий, фенотерол, генерик, эффективность, безопасность.

Применение препаратов, расширяющих бронхи, является неотъемлемой составляющей лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА), что отражено в национальных клинических рекомендациях по ведению пациентов с этими заболеваниями [1, 2].

Ирина Юрьевна Визель – докт. мед. наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ; науч. сотр. ФГБНУ “Центральный НИИ туберкулеза”, Москва.

Евгений Иванович Шмелев – докт. мед. наук, профессор, зав. отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ “Центральный НИИ туберкулеза”, Москва.

Светлана Олеговна Ермолова – канд. мед. наук, зав. отделением пульмонологии ГБУЗ “Ленинградская областная клиническая больница”, Санкт-Петербург.

Наталья Михайловна Шмелева – канд. мед. наук, окружной пульмонолог САО Москвы, зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ “Консультативно-диагностический центр № 6” Департамента здравоохранения города Москвы.

Наиля Марсовна Рахматуллина – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” МЗ РФ.

Ирина Николаевна Салахова – аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

Аделя Рустемовна Вафина – аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

Александр Андреевич Визель – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

Контактная информация: Визель Александр Андреевич, lordara@inbox.ru

Короткодействующие бронхолитики в настоящее время относятся к препаратам терапии “по требованию” или применяются в период обострений [3]. Среди них ведущее место занимают фиксированные комбинации антихолинергических препаратов (АХП) и адреномиметиков, в частности фиксированная комбинация ипратропия бромида и фенотерола, опыт применения которой в России и за рубежом очень велик [4, 5]. При этом с точки зрения фармакоэкономики предпочтение отдается воспроизведенным генерическим препаратам [6]. Ранее нами было проведено сравнение растворов для небулизации оригинальной комбинации ипратропия/фенотерола и отечественного генерика и продемонстрирована их сопоставимость по эффективности и безопасности [7].

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности и безопасности применения воспроизведенного генерического препарата ипратропия/фенотерола при его доставке через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) при БА и ХОБЛ, а также его сравнение с оригинальным препаратом.

Материал и методы

Было обследовано 239 пациентов (139 мужчин, 100 женщин) в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст $57,6 \pm 0,84 (\pm 13,0)$ года). У 104 обследованных имела место ХОБЛ и у 135 – БА; 168 больных были из Республики Татарстан, 42 – из Ленинградской области и 29 – из Москвы. У 46,7% больных БА аллергологический анамнез был отя-



Таблица 1. Общая характеристика больных БА, включенных в исследование (n = 135)

Параметр	Значение
Мужчины, %	32,6
Женщины, %	67,4
Средний возраст, годы	53,1 ± 1,2 (±13,7) (от 18 до 78)
Отягощенный аллергологический анамнез, %	46,7
Сопутствующие заболевания, всего, %	63,7
Патология сердечно-сосудистой системы, %	36,3
Патология желудочно-кишечного тракта, %	13,3
Патология ЛОР-органов, %	11,1
Патология почек и мочевыводящих путей, %	4,4
Неврологические заболевания, %	3,0
Сахарный диабет, %	1,4
В течение последнего года, %	
не было обострений	34,8
1 обострение	34,8
≥2 обострений	30,4
1 госпитализация	23,0
≥2 госпитализаций	11,1
Регулярно ингаляировали КДБА, %	65,9
Средний балл по вопроснику ACQ	2,28 ± 0,11 (±1,23) (от 0 до 5,40)
Согласно GINA 2019, %	
хороший контроль БА	14,5
“серая зона”	13,7
плохо контролируемая БА	71,8
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,0 ± 0,2 (±2,3)
СОЭ, мм/ч	11,3 ± 0,7 (±8,4)
Гемоглобин, г/л	135,6 ± 1,4 (±16,6)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	255,0 ± 6,1 (±71,2)
Нейтрофилы, %	60,0 ± 0,8 (±9,87)
Эозинофилы, %	3,8 ± 0,3 (±3,9)
Лимфоциты, %	29,4 ± 0,8 (±9,7)
Моноциты, %	6,9 ± 0,3 (±3,4)
Эозинофилия (>5%), %	31,1
ФЖЕЛ, % от должной	91,7 ± 1,8 (±20,3)
ОФВ ₁ , % от должного	75,4 ± 1,8 (±21,0)
ПСВ, % от должностной	65,8 ± 1,8 (±21,1)
ФЖЕЛ <80% от должностной, %	24,4
ОФВ ₁ <80% от должностного, %	52,6
ПСВ <80% от должностной, %	77,6

Обозначения: ACQ – Asthma Control Questionnaire (вопросник по контролю бронхиальной астмы), GINA – Global Initiative for Asthma (Глобальная инициатива по бронхиальной астме). Здесь и в табл. 2: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ПСВ – пиковая скорость выдоха. Здесь и в табл. 2, 4, 5: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. Здесь и в табл. 4: КДБА – короткодействующие β₂-агонисты, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

гощен, тогда как у больных ХОБЛ он не был отягощен. Сопутствующие заболевания имелись у 69,2% больных ХОБЛ и у 63,7% больных БА.

Всем больным были проведены пробы с короткодействующим бронхолитиком ипратропиум/фенотеролом посредством ингаляций через ДАИ (4 дозы, 20 + 50 мкг каждая) в виде отечественного препарата Ипратерол, а в Республике Татарстан было проведено его сравнение с оригинальным препаратом Беродуал в виде ДАИ в той же кратности и дозировке. Форсированную спирометрию (тест Вотчала–Тиффно) проводили на автоматизированном спирометре Spirobank (одобренном ATS (American Thoracic Society – Американское торакальное общество) для клинических исследований) с анализом результатов с помощью программы, прилагаемой к спирометру, Winspiro PRO (MIR, Италия). Результаты были собраны в виде базы данных в программе SPSS-18, позволяющей проводить статистическую обработку медико-биологических исследований [8]. Параметрические данные представлены как среднее арифметическое ± ошибка среднего (±стандартное отклонение). Для непараметрического сравнения был использован критерий сопряженности χ².

Результаты исследования

Характеристика больных БА, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Общая характеристика больных БА, которым проводились пробы

Оценка бронхолитической пробы с отечественным ДАИ ипратропиум/фенотеролом у 69 больных БА. В этой группе 20,9% пациентов не получали базисной терапии, 70,1% получали комбинации ингаляционный глюкокортикоид (ИГКС)/длительнодействующий β₂-агонист (ДДБА), 7,5% – только ИГКС и 1,5% – тройную комбинацию ИГКС/ДДБА/длительнодействующий АХП (ДДАХП). Параметры форсированной спирометрии, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) до и после ингаляции генерического препарата ипратропиум/фенотерола в виде ДАИ представлены в табл. 2.

Все параметры форсированной спирометрии имели достоверный прирост, в то время как повышения АД или увеличения ЧСС не отмечалось. Проба с бронхолитиком (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) не менее чем на 200 мл и на 12% от исходного) была положительной только у 38,8% больных. Отчетливое улучшение дыхания через 30 мин после ингаляции отметили 68,7% больных, какие-либо неприятные ощущения – 26,9%. У 19,4% больных воз-



Таблица 2. Параметры форсированной спирометрии, АД и ЧСС до и после ингаляции генерического препарата ипратропия/фенотерола в виде ДАИ у больных БА (n = 69)

Параметр	Исходно	После бронхолитика	Динамика	p
ФЖЕЛ, л	2,92 ± 0,11 (±0,92)	3,12 ± 0,12 (±0,98)	0,199 ± 0,039 (±0,319)	<0,001
ОФВ ₁ , л	2,06 ± 0,09 (±0,74)	2,30 ± 0,10 (±0,83)	0,235 ± 0,026 (±0,211)	<0,001
ПСВ, л/с	4,76 ± 0,22 (±1,80)	5,41 ± 0,24 (±1,93)	0,644 ± 0,081 (±0,662)	<0,001
САД, мм рт. ст.	130,4 ± 1,6 (±13,1)	130,3 ± 1,6 (±12,7)	0,17 ± 1,0 (±8,4)	>0,100
ДАД, мм рт. ст.	81,2 ± 1,3 (±10,7)	79,7 ± 1,3 (±10,4)	-1,47 ± 0,77 (±6,22)	0,059
ЧСС, в 1 мин	75,8 ± 1,6 (±13,2)	76,1 ± 1,5 (±11,9)	0,22 ± 1,14 (±9,14)	>0,100

Обозначения здесь и в табл. 5: ДАД – диастолическое АД, САД – систолическое АД.

никло покашливание, у 7,5% – першение в горле, у 3,0% – сердцебиение, головной боли и головокружения не отметил ни один пациент. Все эти ощущения были выражены слабо и не оказали негативного влияния на состояние больных.

Проба с бронхолитиком была положительной у 55% мужчин и у 31,9% женщин. Сопряженность положительной бронхолитической пробы с полом больных БА была близка к достоверной ($\chi^2 = 3,689$; d.f. = 1; p = 0,055). Облегчение дыхания почувствовали 85,0% мужчин и 61,7% женщин, а нежелательные явления отмечались у 20,0 и 29,8% соответственно. При этом кашель возникал в 5 раз чаще у женщин (25,5 против 5,0%).

Были сопоставлены данные больных с отягощенным аллергологическим анамнезом и без него. При наличии аллергии в анамнезе проба с бронхолитиком была положительной у 45,2% пациентов, а в отсутствие аллергии – у 33,3%; пациенты отметили улучшение в 77,4 и 61,1% случаев соответственно, а нежелательные реакции – в 32,3 и 22,2% соответственно. При этом кашель возникал с равной частотой – у 19,4% пациентов, а першение в горле чаще отмечалось у лиц с аллергией в анамнезе – 12,9 против 2,8% (разница недостоверна). Сопряженности наличия аллергии в анамнезе с ответом на бронхолитик ($\chi^2 = 0,02$; d.f. = 1; p > 0,1) и частотой нежелательных реакций ($\chi^2 = 0,69$; d.f. = 1; p > 0,1) выявлено не было.

При разделении больных на лиц старшего (≥ 60 лет) и более молодого (< 60 лет) возраста были получены следующие результаты: положительная пробы по приросту ОФВ₁ – у 35,5 против 41,7%, облегчение дыхания – у 71,0 против 66,7%, нежелательные реакции – у 22,6 против 30,6%, першение в горле – у 0 против 13,9% соответственно. Сопряженности возраста с ответом на бронхолитик и частотой нежелательных реакций также не было выявлено.

Субанализ данных больных БА, обследованных в Республике Татарстан, при сравнении оригинального и генерического препаратов ипратропия/фенотерола в виде ДАИ. У 68 больных БА была проведена пробы с Беродуалом и у 42 больных БА – с Ипратеролом, исходные зна-

чения ОФВ₁ у этих больных составляли 73,6 ± 2,6 ($\pm 21,6$) и 83,8 ± 3,2 ($\pm 21,05$)% от должного соответственно ($p < 0,05$), а пиковая скорость выдоха (ПСВ) – 62,1 ± 2,6 ($\pm 21,6$) и 70,5 ± 3,3 ($\pm 21,4$)% от должной соответственно ($p = 0,051$). По возрасту и уровню контроля БА подгруппы не различались, средний балл по ACQ (Asthma Control Questionnaire – вопросник по контролю бронхиальной астмы) у больных в группе Беродуала составил 2,23 ± 0,16 ($\pm 1,34$), в группе Ипратерола – 2,17 ± 0,19 ($\pm 1,20$) ($p > 0,1$). Доля женщин составляла 64,7 и 73,8% соответственно ($p > 0,1$).

Результаты сравнения эффектов препаратов представлены в табл. 3.

Среди нежелательных явлений чаще всего отмечался кашель – у 28,6% больных после приема Ипратерола и у 10,3% больных после приема Беродуала ($p < 0,05$). После ингаляций Беродуала 1 пациент отметил сердцебиение и 3 пациента – головокружение. После ингаляций Ипратерола такие жалобы не возникали. Частота положительной бронхолитической пробы у больных БА не зависела от возникновения кашля или першения в горле. Серьезных нежелательных явлений отмечено не было. Следовательно, клинически значимых различий в ответе на бронхолитик не было, хотя генерический препарат чаще вызывал кашель сразу после ингаляции. Как после ингаляций Ипратерола, так и после ингаляций Беродуала положительная реакция на бронхолитик (прирост ОФВ₁) чаще имела место у мужчин, чем

Таблица 3. Динамика показателей у больных БА после ингаляций оригинального (n = 68) и генерического (n = 42) препаратов

Параметр	Оригинальный препарат	Генерический препарат	p
ΔОФВ ₁ , мл	239 ± 32 (±265)	196 ± 23 (±147)	>0,100
ΔОФВ ₁ , % от исходного	15,6 ± 2,7 (±22,6)	9,5 ± 1,2 (±7,6)	0,043
ΔОФВ ₁ > 200 мл и > 12%, %	33,8	31,0	>0,100
Ощущение облегчения у пациента, %	75	60	>0,500

Обозначения здесь и в табл. 6: ΔОФВ₁ – прирост ОФВ₁.



Таблица 4. Общая характеристика больных ХОБЛ, включенных в исследование (n = 104)

Параметр	Значение
Мужчины, %	91,3
Женщины, %	8,7
Средний возраст, годы	63,4 ± 0,9 (±9,3) (от 33 до 86)
Отягощенный аллергологический анамнез, %	0
Сопутствующие заболевания, всего, %	69,2
Патология сердечно-сосудистой системы, %	52,9
Патология желудочно-кишечного тракта, %	16,3
Патология ЛОР-органов, %	1,0
Патология почек и мочевыводящих путей, %	6,7
Неврологические заболевания, %	2,9
Сахарный диабет, %	6,7
В течение последнего года, %	
не было обострений	22,1
1 обострение	43,3
≥2 обострений	34,2
1 госпитализация	43,3
≥2 госпитализаций	3,8
Регулярно ингаляировали КДБА, %	82,7
Средний балл по САТ	13,2 ± 0,9 (±9,8) (от 0 до 34)
Доля пациентов с показателем по САТ >10 баллов, %	57,7
Типы ХОБЛ по GOLD, %	
A	15,4
B	47,4
C	1,3
D	35,9
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,4 ± 0,2 (±2,1)
СОЭ, мм/ч	11,9 ± 1,1 (±10,8)
Гемоглобин, г/л	143,0 ± 1,6 (±16,6)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	253,0 ± 6,4 (±65,9)
Нейтрофилы, %	62,22 ± 0,97 (±9,93)
Эозинофилы, %	1,61 ± 0,15 (±1,57)
Лимфоциты, %	28,56 ± 0,96 (±9,78)
Моноциты, %	7,00 ± 0,30 (±3,10)
Эозинофилия (>5%), %	2,0
ФЖЕЛ, % от должной	73,9 ± 2,4 (±24,5)
ОФВ ₁ , % от должного	49,5 ± 2,0 (±20,7)
ПСВ, % от должной	47,0 ± 2,1 (±20,9)
ФЖЕЛ <80% от должностной, %	53,4
ОФВ ₁ <80% от должностного, %	91,3
ПСВ <80% от должностной, %	94,8

Обозначения: САТ – COPD Assessment Test (тест по оценке ХОБЛ), GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких).

у женщин, – 45,5 против 25,8% ($p < 0,05$) и 41,7 против 29,5% ($p > 0,05$) соответственно.

Эффект обоих препаратов не различался у больных старшего (≥ 60 лет) и более молодого (<60 лет) возраста. В этих возрастных группах проба с Ипратеролом была положительной у 36,8 и 26,1% пациентов соответственно, а проба с Беродуалом – у 33,3 и 34,0% соответственно. Аналогично распределилась и частота субъективной положительной оценки действия препаратов: 68,4 и 52,2% соответственно после приема Ипратерола и 81 и 73% соответственно после приема Беродуала. Частота нежелательных явлений не зависела от возраста: 36,8 против 30,4% и 19,0 против 17,0% соответственно.

Наличие отягощенного аллергологического анамнеза приводило к некоторому снижению частоты положительного ответа (прироста ОФВ₁) как после приема Ипратерола – 25% против 33,3% в отсутствие отягощенного аллергологического анамнеза, так и после приема Беродуала – 28,1 против 38,9% соответственно, различий по этому параметру между препаратами не было ($\chi^2 = 0,991$; d.f. = 1; $p > 0,1$). Однако имелись различия по частоте нежелательных реакций, и прежде всего по возникновению кашля после ингаляции. Если после приема Беродуала частота кашля при отягощенном аллергологическом анамнезе была ниже – 9,4 против 11,1%, то после приема Ипратерола она была заметно выше – 41,7 против 23,3% ($\chi^2 = 4,93$; d.f. = 1; $p < 0,05$).

Общая характеристика больных ХОБЛ, которым проводились пробы

Общая характеристика больных ХОБЛ представлена в табл. 4.

Оценка бронхолитической пробы с отечественным ДАИ ипратропиумом/фенотеролом у 79 больных ХОБЛ. В этой подгруппе 36,7% пациентов не получали базисной терапии, 20,3% получали комбинации ИГКС/ДДБА, 12,7% – тройную комбинацию ИГКС/ДДБА/ДДАХП, 12,7% – двойную комбинацию ДДБА/ДДАХП, по 7,6% пришлось на монотерапию ДДБА или ДДАХП, 1 больной получал только ИГКС и еще 1 больной – тройную комбинацию в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы. Параметры форсированной спирометрии, АД и ЧСС до и после ингаляции препарата Ипратерол представлены в табл. 5.

Все параметры форсированной спирометрии имели достоверный прирост, в то время как повышения АД или увеличения ЧСС отмечено не было. Проба с бронхолитиком была положительной (прирост ОФВ₁ не менее чем на 200 мл и на 12% от исходного) только у 29,1% больных. Отчетливое улучшение дыхания через 30 мин после



Таблица 5. Параметры форсированной спирометрии, АД и ЧСС до и после ингаляции генерического препарата ипратропия/фенотерола в виде ДАИ у больных ХОБЛ (n = 79)

Параметр	Исходно	После бронхолитика	Динамика	p
ФЖЕЛ, л	2,71 ± 0,12 (±1,08)	2,95 ± 0,13 (±1,16)	0,243 ± 0,038 (±0,340)	<0,001
ОФВ ₁ , л	1,43 ± 0,07 (±0,67)	1,59 ± 0,08 (±0,67)	0,160 ± 0,020 (±0,181)	<0,001
ПСВ, л/с	3,56 ± 0,18 (±1,61)	4,03 ± 0,20 (±1,78)	0,471 ± 0,066 (±0,586)	<0,001
САД, мм рт. ст.	137,6 ± 1,9 (±16,6)	135,9 ± 1,9 (±17,3)	-1,68 ± 1,38 (±12,2)	>0,100
ДАД, мм рт. ст.	84,3 ± 1,4 (±12,7)	81,1 ± 1,4 (±12,7)	-3,25 ± 1,41 (±12,52)	<0,050
ЧСС, в 1 мин	79,2 ± 0,9 (±8,5)	80,3 ± 0,9 (±8,4)	1,12 ± 0,56 (±4,88)	<0,050

ингаляции отметили 60,8% больных, какие-либо неприятные ощущения – 11,4%. У 3,8% пациентов возникло покашливание, у 7,6% – першение в горле, у 1,3% – сердцебиение, головной боли и головокружения не отметил ни один больной. Все эти ощущения были выражены слабо и не оказали негативного влияния на состояние больных.

При разделении больных на типы A, B, C, D по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) частота положительной пробы (прирост ОФВ₁ не менее чем на 200 мл и на 12% от исходного) при типе A составила 33,3%, при типе B – 29,6%, при типе D – 31,6% (к типу С относился 1 больной с положительной реакцией), а отчетливое улучшение дыхания через 30 мин наблюдалось в 50,0; 70,4 и 63,2% случаев соответственно.

Проба с бронхолитиком была положительной у 31,4% мужчин и у 11,1% женщин. Облегчение дыхания почувствовали 62,9% мужчин и 44,4% женщин, а нежелательные явления отмечались у 10 и 22,2% соответственно. При этом кашель возникал в 4 раза чаще у женщин (11,1 против 2,9%), а частота случаев першения в горле составила 11,1 и 7,1% соответственно.

При разделении больных на лиц старшего (≥ 60 лет) и более молодого (<60 лет) возраста были получены следующие результаты: положительная пробы по приросту ОФВ₁ – у 26,8 против 34,8%, облегчение дыхания – у 66,1 против 47,8%, нежелательные реакции – у 8,9 против 17,4%, першение в горле – у 5,4 против 13,0%, кашель – у 3,6 против 4,3% соответственно. Других нежелательных реакций не было.

Субанализ данных больных ХОБЛ, обследованных в Республике Татарстан, при сравнении оригинального и генерического препаратов ипратропия/фенотерола в виде ДАИ. У 25 больных ХОБЛ была проведена пробы с Беродуалом и у 33 – с Ипратеролом, исходные значения ОФВ₁ у этих пациентов составляли $54,3 \pm 4,3$ (±21,5) и $51,8 \pm 3,7$ (±21,2)% от должного соответственно ($p > 0,1$), а ПСВ – $40,1 \pm 4,3$ (±21,3) и $48,3 \pm 3,9$ (±22,2)% от должной соответственно ($p > 0,1$). По возрасту подгруппы не различались ($60,9 \pm 1,8$

(±9,9) и $61,4 \pm 1,6$ (±9,1) года соответственно). Доля женщин в подгруппах составляла 0 и 3,0% соответственно ($p > 0,1$). Результаты сравнения эффектов двух препаратов представлены в табл. 6.

Нежелательные явления отмечались в 4,0 и 9,1% случаев соответственно ($p > 0,1$), среди них чаще всего наблюдался кашель – у 6,1% пациентов после приема Ипратерола и у 4,0% пациентов после приема Беродуала ($p > 0,1$). Першение в горле возникло у 1 больного после приема Ипратерола и не отмечалось ни у одного больного после приема Беродуала. Сердцебиения, головокружения и головной боли не было отмечено ни у одного больного ХОБЛ. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось, т.е. несмотря на достоверные различия в приросте ОФВ₁, они не были клинически значимыми.

Сравнение эффекта препаратов у мужчин и женщин при ХОБЛ не представилось возможным ввиду абсолютного преобладания мужчин в группе.

Эффект обоих препаратов у больных старшего возраста (≥ 60 лет) имел тенденцию к большей выраженности, чем у лиц более молодого возраста (<60 лет). Проба с Ипратеролом была положительной у 40,0 и 30,8% лиц соответственно, пробы с Беродуалом – у 25,0 и 15,4% лиц соответственно. Частота субъективной положительной оценки действия препаратов была следующей: 85,0 и 53,8% соответственно после приема Ипратерола и 58,3 и 69,2% соответственно после приема Беродуала. Частота нежелательных явлений не зависела от возраста: 10,0 против 7,7% и 0 против 7,7% соответственно.

Таблица 6. Динамика показателей у больных ХОБЛ после ингаляций оригинального (n = 25) и генерического (n = 33) препаратов

Параметр	Оригинальный препарат	Генерический препарат	p
ΔОФВ ₁ , мл	102 ± 33 (±164)	182 ± 33 (±193)	<0,001
ΔОФВ ₁ , % от исходного	7,54 ± 2,57 (±12,90)	14,46 ± 2,75 (±15,80)	<0,050
ΔОФВ ₁ > 200 мл и > 12%, %	20,0	36,6	>0,100
Ощущение облегчения у пациента, %	64,0	72,7	>0,100



Оценить влияние отягощенного аллергологического анамнеза на эффекты двух бронхолитиков при ХОБЛ не представилось возможным ввиду отсутствия в группе больных с проявлениями аллергии в анамнезе.

Заключение

По результатам проведенного исследования, генерическая фиксированная комбинация ипратропий/фенотерол оказывала достоверное бронхолитическое действие как при ХОБЛ, так и при БА. Влияние на динамику ОФВ₁ сохранялось у лиц разного возраста и пола. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.

В группе ХОБЛ какие-либо неприятные ощущения возникали у каждого 10-го пациента, чаще всего это было покашливание сразу после ингаляции. Какого-либо влияния Ипратерола на АД и ЧСС не наблюдалось.

В группе БА неприятные ощущения после ингаляции возникали у каждого 3-го пациента, это были покашливание и першение в горле, но они не влияли на бронхолитический эффект. У больных с отягощенным аллергологическим анамнезом несколько чаще отмечался положительный ответ на бронхолитик, но и несколько чаще имелись неприятные ощущения при ингаляции. Эти различия не были достоверными.

При сравнении Беродуала и Ипратерола был выявлен сопоставимый бронхолитический ответ, но при БА более выраженной была реакция на Беродуал, а при ХОБЛ – на Ипратерол. Эти различия не были клинически значимыми. Интересен тот факт, что у мужчин, больных БА, ответ на оба бронхолитика был более выраженным, чем у женщин. Кашель после ингаляции достоверно чаще возникал у больных БА с отягощенным аллергологическим анамнезом после приема Ипратерола, чем после приема Беродуала.

Полученные данные о равной эффективности оригинального и генерического препаратов фиксированной комбинации ипратропий/фенотерол в виде ДАИ были сопоставимы с данными, полученными ранее при сравнении этих же препаратов в виде небулайзера [7]. Тенденция к большей

частоте кашля и першения в горле после ингаляций генерического препарата, вероятно, связана с различием в составе вспомогательных веществ (бензалкония хлорид в нем заменен на натрия бензоат) [9]. Возникновение кашля или першения в горле не изменяло ответ на бронхолитики.

Таким образом, вошедший в клиническую практику отечественный генерический ДАИ ипратропия/фенотерола Ипратерол является эффективным короткодействующим бронхолитиком, сопоставимым по воздействию с оригинальным препаратом.

Список литературы

- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Бушманов А.Ю., Васильева О.С., Волков И.К., Геппе Н.А., Княжеская Н.П., Мазитова Н.Н., Мещерякова Н.Н., Ненапцева Н.М., Ревякина В.А., Шубин И.В. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Пульмонология 2014;2:11-32.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2014;3:15-36.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 report. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> Accessed 2020 Jun 22.
- Степанян И.Э. Опыт практического применения комбинированного ингаляционного препарата фенотерол/ипратропий (беродуал) при бронхообструктивном синдроме различного генеза. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2010;2:30-2.
- Ninbovorl J, Sawatdee S, Srichana T. Factors affecting the stability and performance of ipratropium bromide; fenoterol hydrobromide pressurized-metered dose inhalers. AAPPS PharmSciTech 2013 Dec;14(4):1294-302.
- Gazdik F, Hrmova A, Gazdikova K. Pharmacoeconomy of adult asthmatics. Bratislavské Lekárske Listy 2001 Feb;102(12):575-80.
- Визель А.А., Ермолова С.О., Бердникова Н.Г., Михопарова О.Ю., Салахова И.Н., Вафина А.Р. Бронхолитическая терапия в реальной клинической практике: сравнение оригинального иностранного и отечественного воспроизведенного препаратов. Русский медицинский журнал 2017;18:1275-80.
- Наследов А.Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер; 2008. 416 с.
- Зырянов С.К., Галеева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце тоннеля есть! Лечащий врач 2014;11:72-4.

Results of the Acute Bronchodilator Test with a Russian Generic Bronchodilator Ipratropium/Fenoterol

I.Yu. Vizel, E.I. Shmelev, S.O. Ermolova, N.M. Shmeleva,
N.M. Rakhmatullina[†], I.N. Salakhova, A.R. Vafina, and A.A. Vizel

In three Russian Federation regions (Moscow, Leningrad Region, the Republic of Tatarstan), efficacy and safety of the domestic generic drug ipratropium/fenoterol was assessed, as well as his comparison with the original drug. It was delivered via a metered-dose aerosol inhaler in 135 patients with bronchial asthma (BA) and 104 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It was found that the Russian generic combination bronchodilator was not inferior in efficacy and safety to the original one. At the same time, some features of action of both drugs were revealed in two obstructive pulmonary diseases – BA and COPD.

Key words: ipratropium, fenoterol, generic, efficacy, safety.