

О. А. Низовцева

Институт клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения,
г. Москва, РФ

Место препарата Беродуал в лечении бронхиальной астмы

Ключевые слова: бронхиальная астма, Беродуал.

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое заболевание, обусловленное повышенной чувствительностью бронхов к различным раздражителям. БА проявляется приступами удушья, обусловленными обструкцией бронхов и разрешающимися самостоятельно или в результате лечения. БА протекает волнообразно, с чередованием обострений и ремиссий. В период ремиссии заболевание может никак не проявляться. Обострения обычно кратковременны и продолжаются от нескольких минут до нескольких часов, после чего состояние больного полностью нормализуется. Однако возможны более длительные обострения, когда приступы различной тяжести повторяются ежедневно. В тяжелых случаях обструкцию бронхов не удается устранить в течение нескольких дней и даже недель. Это состояние известно как астматический статус [1, 2].

В последнее время врачи все чаще сталкиваются с БА. В развитых странах мира около 5 % взрослого населения и почти 10 % детей страдают этим недугом. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но чаще – в детстве: примерно у половины больных БА развивается до 10 лет, еще у трети – до 40 лет. Среди детей, больных БА, мальчиков в два раза больше, чем девочек. К 30 годам соотношение полов выравнивается. Бронхиальная астма – многофакторное заболевание, в основе которого лежат генетическая предрасположенность и агрессивное воздействие факторов окружающей среды. Накопление новых данных о патогенетических механизмах развития БА к началу 1990-х годов потребовало пересмотра наших взглядов на это заболевание. Согласно современным представлениям в основе патогенеза БА находится хроническое воспаление дыхательных путей, в развитии которого играют определенную роль многие клетки и клеточные

элементы, особенно тучные клетки, эозинофилы, Тлимфоциты, нейтрофилы и эпителиоциты [3, 4]. При наличии предрасположенности это воспаление приводит к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашлю, особенно ночью и/или ранним утром. Данные симптомы обычно сопровождаются распространенной, но вариабельной обструкцией бронхов, которая практически всегда обратима полностью спонтанно или под влиянием лечения. Воспаление приводит к формированию повышенной чувствительности дыхательных путей к самым различным стимулам, которые у здоровых лиц никакой реакции не вызывают. Это состояние – бронхиальная гиперреактивность, которая может быть специфической и неспецифической. Специфическая гиперреактивность представляет собой повышенную чувствительность бронхов к определенным, специфическим аллергенам, вызвавшим развитие астмы. Под неспецифической гиперреактивностью понимают повышенную чувствительность к разнообразным неспецифическим стимулам неаллергенной природы: холодному воздуху, физической нагрузке, резким запахам, стрессам и пр. Одним из важных признаков гиперреактивности, используемых для оценки степени тяжести БА, является суточная вариабельность пиковой скорости выдоха, составляющая 20 % и более [4, 5].

Задачами лечения БА, независимо от возраста пациента, должны быть полное устранение или существенное уменьшение симптомов, достижение наилучших показателей функции внешнего дыхания, уменьшение количества и тяжести обострений, оптимизация терапии самой болезни и ее осложнений, а также сопутствующих заболеваний, рациональное использование лекарственных средств.

Препараты для лечения БА делят на:

- препараты, контролирующие течение заболевания. Сюда относятся ингаляционные кортикостероиды (ИКС), модификаторы лейкотриенов, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, теофиллины, кромоны, системные глюкокортикоиды (ГК), препараты для антиIgE-терапии и аллергенспецифической иммунотерапии. Некоторые из этих препаратов принимаются ежедневно и длительно для предупреждения симптомов заболевания, поскольку обладают противовоспалительным действием и обеспечивают контроль воспаления в бронхиальном дереве;

- препараты неотложной терапии или препараты по требованию. Они действуют быстро, купируя симптомы заболевания, и применяются по потребности. К этой группе препаратов относят: β_2 -агонисты быстрого действия, ингаляционные антихолинергические средства, системные кортикостероиды (КС), теофиллин, пероральные β_2 -агонисты короткого действия. Даже при очень хорошем контроле БА не существует гарантий полного отсутствия симптомов и обострений. Контакт с аллергеном, в том числе неожиданный, пребывание в накуренном помещении и другие подобные ситуации могут вызвать затруднение дыхания, появление кашля и внезапное развитие приступа удушья. Это может случиться в любом месте и в любое время, а значит – необходимо иметь при себе средство для неотложной помощи и, конечно, уметь его применять [5, 8]. Самой оптимальной формой приема препаратов для лечения обструктивных заболеваний легких является ингаляционная.

Широко используются β_2 -агонисты короткого (4–6 ч) действия: фенотерол, сальбутамол. В последние годы стали применяться β_2 -агонисты пролонгированного (12 ч) действия (формотерол, сальметерол) [6, 7]. Агонисты β_2 -рецепторов – препараты, оказывающие быстрый и выраженный бронходилатационный эффект преимущественно на уровне мелких воздухоносных путей. Больные в большинстве случаев отмечают облегчение дыхания сразу после применения β_2 -агониста, что является несомненным достоинством препарата. Бронходилатирующее действие β_2 -агонистов обеспечивается за счет стимуляции β_2 -рецепторов гладкомышечных клеток. Кроме того, вследствие увеличения концентрации аденозинмонофосфата под влиянием β_2 -агонистов происходит не только расслабление гладких мышц бронхов, но и учащение биения ресничек эпителия и улучшение функции мукоцилиарного транспорта. Бронходилатирующий эффект тем выше, чем дистальнее преимущественное нарушение бронхиальной проходимости. После применения β_2 -агонистов быстрого действия больные в течение нескольких минут ощущают существенное улучшение состояния, положительный эффект которого нередко ими переоценивается [9]. Агонисты β_2 -рецепторов обладают аритмогенным действием, могут усугублять коронарную недостаточность, способствовать повышению артериального давления. Кроме того, при их длительном применении возможна утрата эффективности из-за блокады β_2 -рецепторов.

Ингаляционные антихолинергические препараты (АХП) для лечения БА представлены ипратропия бромидом (длительность действия 6–8 ч), который обладает бронхолитическим действием за счет блокады Мхолинорецепторов и снижения тонуса блуждающего нерва. АХП тормозят рефлекторную бронхоконстрикцию, а уровень их активности в этом отношении зависит от выраженности реакции мышц бронхов. Механизм действия антихолинергических препаратов при БА не исчерпывается влиянием на тонус гладких мышц [8, 10]. Существенную роль играет также их влияние на секрецию бронхиальной слизи. Известно, что прямая или опосредованная холинергическая стимуляция вызывает активацию секреторной функции подслизистых желез и бокаловидных клеток слизистой оболочки дыхательных путей, что усиливает бронхиальную обструкцию при БА. Антихолинергические средства могут способствовать улучшению проходимости в периферических отделах бронхолегочной системы за счет ограничения секреции бронхиальной слизи. Современные АХП характеризуются способностью полно и продолжительно связываться с мускариновыми холинорецепторами, что ведет к практической утрате этими соединениями центральных свойств и повышает их периферическую холинолитическую активность. Они отличаются хорошей переносимостью, редко вызывают побочные эффекты, некардиотоксичны и при длительном применении отчетливо улучшают вентиляционную функцию легких, тормозят рефлекторную бронхоконстрикцию [11]. По силе и скорости наступления эффекта антихолинергические препараты уступают β_2 -агонистам, их бронхолитическое действие развивается через 30–40 минут после ингаляции. Однако совместное их использование с β_2 -агонистами обеспечивает взаимно усиливающееся действие этих препаратов, оказывает выраженный бронхолитический эффект, особенно при среднетяжелой и тяжелой астме, а также у пациентов с БА и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Таким комбинированным препаратом, содержащим ипратропия бромид и β_2 -агонист короткого действия, является Беродуал.

Беродуал – комбинированный препарат с выраженным бронхолитическим эффектом, обусловленным действием входящих в его состав фенотерола и ипратропия бромида. Механизм действия β_2 -адреномиметика фенотерола связан с активацией сопряженной с адренорецептором аденилатциклазы, что приводит к увеличению образования циклического аденозинмонофосфата, стимулирующего работу кальциевого насоса и как следствие этого – к снижению концентрации кальция в миофибриллах и бронходилатации. Ипратропия бромид является блокатором Мхолинорецепторов, устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, при ингаляционном введении вызывает бронходилатацию, обусловленную, главным образом, местным, а не системным антихолинергическим действием [12, 13]. Не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Добавление АХП к β_2 -агонистам усиливает их бронходилатационный эффект. Оба активных компонента препарата Беродуал Н (фенотерол и ипратропия бромид) расслабляют гладкие мышцы бронхов, воздействуя на разные мишени, в результате чего их бронхолитическое действие усиливается. Сочетание взаимодополняющих компонентов позволяет получить выраженный бронхолитический эффект при использовании вдвое меньшей, чем в препарате Беротек Н, дозы фенотерола (50 мкг), что сводит к минимуму вероятность нежелательных эффектов (как правило, они возникают только при передозировке). Благодаря этому Беродуал Н можно назначать и пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечнососудистой системы [13, 14].

Сочетание фармакологических компонентов обеспечивает Беродуалу Н:

- более выраженный и длительный бронхолитический эффект, чем у каждого из компонентов;
- широкий спектр показаний, включающий БА, хронический обструктивный бронхит и сочетание этих заболеваний у одного больного;
- большую безопасность при сочетанной сердечнососудистой патологии, чем монотерапия β_2 -агонистами;
- удобство для больных и экономичность лечения по сравнению с использованием двух отдельных аэрозолей;
- возможность применения препарата с помощью как дозирующего аэрозоля, так и небулайзера;
- отсутствие тахифилаксии при длительном применении.

Многие пациенты с БА предпочитают использовать для облегчения симптомов именно Беродуал Н. Немаловажное значение имеет влияние препарата на течение БА с преобладающим влиянием тонууса парасимпатической нервной системы, так называемой «холинергической астмы». Ее особенностями являются пожилой возраст пациентов (как правило, но не всегда), повышенная потливость, гипергидроз ладоней, частое сочетание с язвенной болезнью, преобладание приступов в ночные и утренние часы, нередко – продуктивный кашель с выделением слизистой пенистой мокроты, выраженная реакция на неспецифические провоцирующие факторы (физическая нагрузка, холодный воздух, резкие запахи), симптомы со стороны сердечнососудистой системы – склонность к брадикардии, гипотензии и нарушениям ритма. При признаках «холинергической астмы» представляется оптимальным использование препарата Беродуал Н, воздействующего на тонус парасимпатической нервной системы и содержащего малые дозы β_2 -агониста короткого действия. Беродуал Н является эффективным препаратом при лечении БА в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [9, 16]. При обострении БА на фоне вирусных респираторных инфекций возникает нарушение парасимпатической регуляции тонууса бронхов, связанное с дисфункцией рецепторов, что делает оправданным использование препарата Беродуал Н при появлении симптомов обструкции.

При астме Беродуал Н в ингаляциях не должен рекомендоваться для постоянного применения в качестве

базисной терапии. В период обострения его используют как один из препаратов первого выбора в сочетании с базисной терапией ИКС, а в период ремиссии – можно использовать по потребности для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, контактом с аллергеном.

Идея создания комбинированного бронхолитика, два компонента которого оказывали бы действие на различные механизмы бронхоспазма, оказалась удачной и обеспечила успешное использование препарата на протяжении многих лет. Свойства препарата Беродуал были всесторонне изучены в многочисленных исследованиях, большинство из которых были проведены в первые годы его применения. Было показано, что комбинация фенотерола гидробромида/ипратропия бромида у больных БА в первый же день приводила к выраженному бронхорасширяющему эффекту, который сохранялся на протяжении 3 месяцев, и не вызывала тахифилаксии. Сравнение результатов как разового применения, так и длительного лечения салбутамолом и комбинацией фенотерола гидробромида/ипратропия бромида пациентов с бронхообструктивными заболеваниями выявило преимущество комбинированного препарата, который демонстрировал лучшую эффективность (уменьшение кашля, одышки в дневное и ночное время, предотвращение эпизодов бронхоспазма, уменьшение потребности в дополнительных ингаляциях бронхолитика) и более высокий комплаенс пациентов [17–19].

Беродуал Н выпускается в виде дозированного бесфреоновго ингалятора и раствора для небулайзерной терапии. Дозированный ингалятор Беродуала Н содержит в одной дозе ипратропия бромид (20 мкг) и фенотерола гидробромид (50 мкг). При его использовании реже отмечаются побочные эффекты, потому что доза β_2 -агониста в этом препарате вдвое меньше, чем в стандартных ингаляторах; при этом сочетание двух лекарственных средств потенцирует действие друг друга. Фенотерол начинает действовать через 4 минуты, максимум действия наблюдается через 45 минут, продолжительность действия составляет 5–6 часов.

Создатели препарата Беродуал регулярно модифицируют формы его выпуска с учетом требований времени.

В соответствии с современными нормами экологической безопасности в конце XX века был разработан новый дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) – Беродуал Н, содержащий в качестве пропеллента безопасный для озонового слоя тетрафторэтан. Многочисленные сравнительные исследования фреоновго и бесфреоновго ДАИ Беродуала не выявили существенных различий их эффективности и безопасности для пациентов [21–23]. К тому же, ДАИ нового поколения не оказывают охлаждающего действия на слизистую оболочку дыхательных путей, которое было свойственно фреонсодержащим ингаляторам.

Беродуал можно использовать также в виде раствора для небулайзера. Абсолютным показанием для небулайзерной терапии является невозможность доставки препарата в дыхательные пути никаким другим ингаляционным устройством. Рекомендованную дозу препарата

Беродуал непосредственно перед применением разводят физиологическим раствором до объема 3–4 мл и ингалируют через небулайзер в течение нескольких минут, пока раствор не будет израсходован полностью. Небулайзерные ингаляции раствора Беродуала широко используют в интенсивной терапии пациентов с обострениями БА и ХОБЛ любой тяжести, а также назначают для планового лечения в случаях, когда пациенты не могут полноценно использовать или им противопоказан дозированный ингалятор (маленькие дети, пациенты преклонного возраста и пр.) [17, 18]. Показания для применения раствора Беродуала через небулайзер возникают в случаях необходимости применения высоких доз бронхолитиков, затруднения координации вдоха и впрыскивания лекарства из ДАИ, при ОФВ₁ < 1 л или при субъективном предпочтении небулайзера. Беродуал удобен для применения как в клинической, так и в амбулаторной практике. Высокий уровень безопасности Беродуала делает возможным его широкое использование и у детей младшего возраста, и у пожилых пациентов [22].

Применение препарата Беродуал Н показало эффективность и безопасность, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечнососудистой системы. Побочные эффекты крайне незначительны и возникают, в основном, при передозировке, при этом даже в избыточно высоких дозах не отмечаются кардиотоксические реакции. Беродуал ДАИ можно назначать детям с 6 лет, а Беродуал раствор – с первых дней жизни, что свидетельствует о высоком профиле безопасности препарата. Несмотря на появление новых комбинаций бронхолитиков длительного действия, этот оригинальный комбинированный препарат не утратил своего значения и прочно удерживает свое место в терапии БА.

Литература

1. Алексеев, В. Г. Бронхиальная астма. Очерки клинической пульмонологии / В. Г. Алексеев, В. Н. Яковлев. – М., 1998. – С. 87–143.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология. – 1996. – Прил. 166.
3. Гершвин, М. Э. Бронхиальная астма: пер. с англ. – М.: Медицина, 1984. – 464 с.
4. Кокосов, А. Н. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение болезней органов дыхания. – СПб.: Мир медицины, 1999. – 256 с.
5. Федосеев, Г. Б. Механизмы обструкции бронхов. – СПб., 1995. – 336 с.
6. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма. Библиотека врача общей практики. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1996. – Т. 2. – 464 с.
7. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма. – М.: Агар, 1997.
8. Авдеев, С. Н. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // РМЖ. – 2000. – № 8 (4). – С. 166–173.
9. Вытрищак, В. В. Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы. Возможности рациональной терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб.: 1993. – 34 с.
10. Авдеев, С. Н. Новая бесфреоновая технология ингаляционной терапии // Consilium Medicum. – 2005. – № 7 (1). – С. 27–30.
11. Шмелев, Е. И. Бесфреоновые жидкостные ингаляторы в лечении обструктивных заболеваний легких // РМЖ. – 2002. – № 23. – С. 1063–1065.

12. Maesen, F. P. Therapeutic equivalence of a novel HFA134a-containing metered-dose inhaler and the conventional CFC inhaler (Berodual) for the delivery of a fixed combination of fenoterol/ipratropium bromide. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study in patients with asthma / Maesen F. P., Greeffhorst L. P., Smeets J. J. et al. // Respiration. – 1997. – Vol. 64. – P. 273–280.

13. Huchon, G. Comparison of the safety of drug delivery via HFA- and CFC-metered dose inhalers in CAO / Huchon G., Hofbauer P., Cannizzaro G. et al. // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 15. – P. 663–669.

14. Цой, А. Н. Фармакодинамика ингаляционных бронхолитических средств, применяемых в одной дозе через небулайзер у больных с тяжелыми обострениями бронхиальной астмы / А. Н. Цой, В. В. Архипов // Терапевт. архив. – 2002. – № 3. – С. 17–21.

15. Agertoft, L. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma / L. Agertoft, S. Pedersen // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1064–1069.

16. Ankerst, J. A high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler was well tolerated by asthmatic patients / J. Ankerst, G. Persson, E. Weibull // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 16 (Suppl. 31). – P. 33.

17. Rodrigo, C. How often should beta-agonists be administered? / C. Rodrigo, G. Rodrigo // Chest. – 1998. – Vol. 113. – P. 1427–1428.

18. Shrewsbury, S. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) / Shrewsbury S. et al. // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 1368–1373.

19. High-dose inhaled versus intravenous salbutamol combined with theophylline in severe acute asthma. Swedish Society of Chest Medicine // Eur. Respir. J. – 1990. – Vol. 3. – P. 163–170.

20. The British Guidelines on Asthma Management: 1995 review and position statement // Thorax. – 1997. – Vol. 52 (Suppl. 1).

21. Kassner, F. A review of ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide (Berodual) delivered via Respimat Soft Mist Inhaler in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / F. Kassner, R. Hodder, E. D. Bateman // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – P. 1671–1682.

22. Vincken, W. Long-Term Efficacy and Safety of Ipratropium Bromide plus Fenoterol via Respimat Soft Misttrade mark Inhaler versus a Pressurised Metered-Dose Inhaler in Asthma / Vincken W., Bantje T., Middle M. V. et al. // Clin. Drug Investig. – 2004. – Vol. 24. – P. 17–28.

МІСЦЕ ПРЕПАРАТУ БЕРОДУАЛ В ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

О. А. Низовцева

Резюме. У статті йдеться про використання препарату Беродуал в лікуванні хворих на бронхіальну астму. Доведено, що його використання є ефективним і безпечним, у тому числі у пацієнтів із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи. Побічні ефекти є незначними і виникають, головним чином, у разі передозування, при цьому навіть у дуже високих дозах не відмічається кардіотоксичних реакцій. Дозований аерозольний інгалятор Беродуал Н можна призначати дітям з 6 років, а Беродуал розчин – з перших днів життя, що свідчить про високий профіль безпеки препарату.

Ключові слова: бронхіальна астма, Беродуал.

BERODUAL® IN TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

О. А. Nizovtseva

Summary. In the article the question is the use of the drug Berodual in the treatment of patients with bronchial asthma. It is proved that its use is effective and safe, including patients with concomitant diseases of the cardiovascular system. Side effects are minor and mainly occur in case of overdose, even in very high doses is not observed cardiotoxic reactions. Metered-dose aerosol inhaler Berodual H can be assigned to children from 6 years and Berodual solution – from the first days of life, it indicates a high safety profile of the drug.

Key words: bronchial asthma, Berodual.

Впервые статья опубликована в журнале «Трудный пациент», №1, т. 10, 2012.
