



Бронхообструктивный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях: причины и последствия

Г.Л. Юренев, Т.В. Юренева-Тхоржевская

Обсуждается роль острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в развитии бронхообструктивного синдрома (БОС). Описаны основные патогенетические механизмы обструктивного поражения дыхательных путей, роль мускариновых холинорецепторов и β_2 -адренорецепторов. Подробно рассмотрены методы лечения БОС при ОРВИ. Особое внимание уделено применению комбинированных бронхолитиков в форме дозированного аэрозольного ингалятора, в частности комбинации фенотерола и ипратропия (Беродуал Н). Сделан вывод о более эффективном действии сочетанного использования бронходилататоров двух классов во многих клинических ситуациях.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, бронхообструктивный синдром, комбинированные бронхолитики, Беродуал Н.

Состояние проблемы

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются основной причиной заболеваемости и обращения за медицинской помощью как взрослых, так и детей. Например, в 2012 г. в России было зарегистрировано почти 4,6 млн. случаев различных острых инфекционных и паразитарных заболеваний, из которых примерно 90% приходилось на ОРВИ [1]. Наряду с ринитом, конъюнктивитом, фарингитом и ларингитом одним из частых клинических проявлений ОРВИ является острый бронхит, который сопровождается развитием бронхообструктивного синдрома (БОС) более чем у 60% больных [2]. В свою очередь, из всех случаев острого обструктивного бронхита, индуцированного ОРВИ, почти у 19% пациентов вентиляционные нарушения достигают умеренной или даже тяжелой степени. Поэтому для клинициста очень важно представлять, какие острые и хронические эффекты могут оказывать эти повсеместно распространенные инфекции на респираторную функцию.

Органы дыхания особенно уязвимы для вирусного повреждения в детском возрасте из-за относительно низкой воздушной проводимости незрелых периферических дыхательных путей

(ДП). Бронхиолиты, вызываемые преимущественно респираторно-синцитиальным вирусом, из всех респираторных вирусных заболеваний имеют наибольшее клиническое значение в педиатрической практике, поскольку они являются одним из важнейших факторов риска развития хронической обструктивной патологии во взрослом периоде жизни. Предполагается, что это связано с тем, что перенесенный в детском возрасте бронхиолит является причиной последующего нарушения нормальной пролиферации бронхиол и альвеол [3].

Среди взрослых пациентов значительным нарушениям проходимости нижних ДП в наибольшей степени подвержены лица, страдающие хронической обструктивной патологией. В том числе на фоне ОРВИ развиваются практически облигатные обострения бронхиальной астмы (как аллергической, так и неаллергической) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Основным патогенетическим механизмом обструктивного поражения ранее интактных нижних ДП при ОРВИ у взрослых является развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия, повышения чувствительности ирритантных (быстро реагирующих) кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева и обнажения нервных окончаний ветвей блуждающего нерва. Как известно, нервные окончания проникают через базальную мембрану стенки бронхов и располагаются между клетками реснитчатого мерцательного эпителия. Следствием

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.

Георгий Леонидович Юренев – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии.

Тамара Владимировна Юренева-Тхоржевская – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории пульмонологии.



их обнажения становится доступность для воздействий как механических и химических раздражителей, так и медиаторов воспаления, выделяющихся из эффекторных клеток, которые перемещаются в зону воспаления, вызванного вирусной инфекцией. Помимо этого на фоне ОРВИ нередко может иметь место вирусная альтерация вегетативной и гуморальной регуляции тонуса ДП. Вирусная инфекция способна также усугублять воздействие на респираторную систему обычных аэрополлютантов [3].

Вегетативная иннервация бронхов

Ввиду того, что в развитии бронхиальной обструкции при ОРВИ исключительно важную роль играют нарушения функции вегетативной (автономной) нервной системы (ВНС), необходимо кратко вспомнить основы вегетативной регуляции ДП. Бронхи имеют парасимпатическую (холинергическую) иннервацию, тогда как симпатические нервные окончания в бронхах отсутствуют, и баланс двух отделов ВНС достигается за счет циркулирующих в крови катехоламинов. Парасимпатические ядра расположены в среднем и продолговатом мозге, а также в крестцовой части спинного мозга. Легкие иннервируются от ядер продолговатого мозга нервными волокнами, входящими в состав блуждающих нервов. Эти достаточно длинные волокна заканчиваются в парасимпатических ганглиях (узлах) и потому называются преганглионарными. Ганглии расположены в стенке иннервируемого образования (в стенке бронхов), и в связи с этим постганглионарные волокна очень короткие. Они, в свою очередь, заканчиваются синапсами, через которые происходит непосредственное распространение нервных импульсов, в том числе на гладкомышечные клетки и слизистые железы стенки бронхов. Передача электрических импульсов в парасимпатическом отделе ВНС осуществляется при участии нейромедиатора ацетилхолина (АХ), который в процессе выполнения своих функций связывается со специфическими рецепторами. В органах дыхания наиболее важную роль играют мускариновые холинорецепторы (М-ХР), среди которых выделяют несколько подтипов (рис. 1).

M_1 -холинорецепторы (M_1 -ХР) в парасимпатических ганглиях (расположены на постганглионарных нейронах) способствуют проведению нервного импульса, поэтому их активация в конечном счете приводит к повышению тонуса гладкой мускулатуры бронхиального дерева и усилению секреции слизи. Активация M_2 -ХР на постганглионарных нервных окончаниях (в пресинаптической зоне) тормозит дальнейшее высвобождение АХ в нейромышечном синапсе

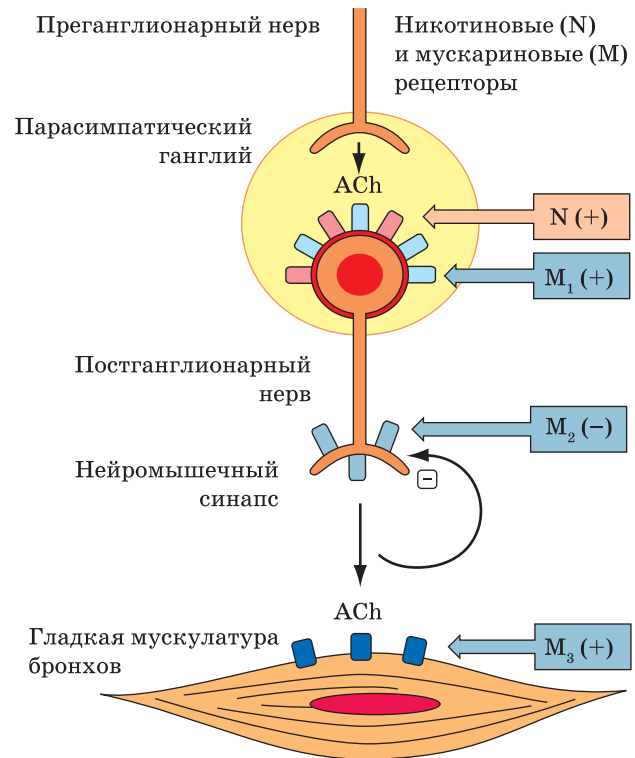


Рис. 1. Рецепторный аппарат парасимпатического отдела ВНС. АСН – ацетилхолин.

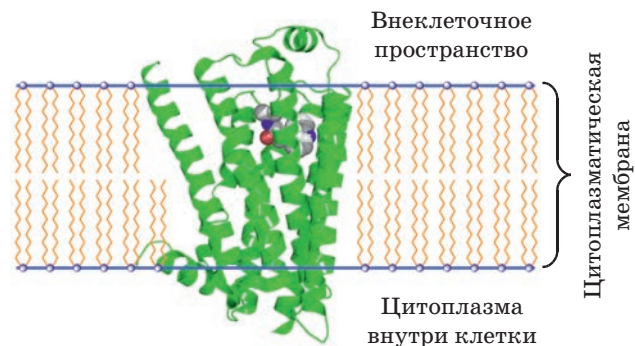


Рис. 2. Кристаллографическая структура β_2 -АР (по [6]).

по принципу отрицательной обратной связи, что способствует снижению тонуса гладкомышечных клеток и уменьшению объема бронхиального секрета. Наконец, M_3 -ХР, которые находятся непосредственно на гладкой мускулатуре бронхов и слизистых железах (в постсинаптической зоне), также обеспечивают при своей активации холинергические влияния, а значит, бронхоконстрикцию и усиление секреции бронхиальных желез [4, 5].

Гладкая мускулатура бронхов имеет также β_2 -адренорецепторы (β_2 -АР), расположенные в цитоплазматической мембране каждого миоцита. Эти рецепторы представляют собой структуры, состоящие из последовательно располо-



женных аминокислот и имеющие сложную пространственную конфигурацию (рис. 2).

Активация β_2 -АР запускает цепочку последующих внутриклеточных событий, которые в итоге приводят к расслаблению гладкомышечных клеток (см. ниже).

Важные механизмы бронхиальной обструкции при ОРВИ

Имеются данные, что вирусные инфекции способны вызывать дисфункцию M_2 -ХР, следствием чего является выключение холинергической саморегуляции, а значит, происходит неконтролируемое усиление парасимпатической иннервации, что вполне может служить одним из механизмов развития БОС у больных ОРВИ. В частности, дисфункция M_2 -ХР при вирусном поражении была определена у пациентов с бронхиальной астмой [7, 8]. Очевидно, что такого рода клиническая ситуация для эффективного разрешения, скорее всего, потребует назначения ингаляционного холинолитика.

При ведении пациентов с ОРВИ особое внимание следует обращать на курильщиков, у которых из-за постоянной никотиновой стимуляции, как правило, повышен холинергический тонус ДП, хотя зачастую это не сопровождается какими-либо субъективными жалобами. Известно, что ХОБЛ выявляется не у всех курильщиков, поскольку некоторые из них еще не имеют необходимого стажа курения, а другие просто генетически более устойчивы к повреждающему воздействию табачного дыма на бронхиальное дерево. Однако хронический катаральный бронхит обнаруживается почти у всех лиц, имеющих эту вредную привычку. На фоне ОРВИ у многих больных простым хроническим бронхитом возникает обструктивный компонент. Даже бронхоконстрикция умеренной степени, вызванная изменением холинергического тонуса, может заметно ограничивать движение воздушного потока по бронхиальному дереву, поскольку сопротивление ДП этому потоку обратно пропорционально их радиусу в четвертой степени [9]:

$$R \sim 1/r^4.$$

Поэтому у курильщиков с ОРВИ также часто патогенетически обоснованным является назначение бронходилататоров из группы холинолитиков.

Лечение бронхиальной обструкции

Бронхообструктивный синдром при ОРВИ, как и во всех других случаях, требует назначения бронхорасширяющих средств. При этом ингаляционное введение препаратов имеет извест-

ные преимущества, связанные с тем, что доставка лекарственных веществ осуществляется непосредственно в бронхи и это дает возможность создания там высокой концентрации препарата, как правило, без угрозы серьезных побочных эффектов; другим преимуществом является высокая скорость наступления эффекта. Для ингаляционного введения лекарственных средств используются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), порошковые ингаляторы и небулайзеры.

В настоящее время, как и ранее, доступные для выбора врача бронхолитики представлены препаратами трех фармакологических групп – агонистами (стимуляторами) β_2 -АР, антихолинергическими препаратами (АХП), которые также называют блокаторами М-ХР, или М-холинолитиками, и метилксантинами (теофиллин и его производные). В каждой из групп имеются лекарственные средства как короткого, так и длительного действия. Однако для лечения бронхиальной обструкции при ОРВИ обычно используются короткодействующие препараты. Это связано с вопросами лекарственной безопасности, поскольку при любом остро протекающем БОС пациенты, как правило, испытывают потребность в частом использовании бронходилататоров, и назначение препаратов длительного действия повышает риск передозировки и побочных эффектов терапии. По этой причине далее речь пойдет именно о бронхорасширяющих препаратах короткого действия.

Для каждой группы бронхолитиков характерны свои особые пути достижения фармакологического эффекта. Молекулярные механизмы действия β_2 -агонистов и метилксантинов представлены на рис. 3 с пояснениями.

Следует отметить, что при использовании β -агонистов наиболее выраженный бронхолитический эффект развивается в дистальных отделах бронхиального дерева из-за наиболее плотного расположения β_2 -АР на уровне мелких бронхов.

Антихолинергические препараты блокируют М-ХР гладкомышечных клеток и слизистых желез бронхиального дерева за счет того, что они имеют структурное сходство с молекулой АХ и являются его конкурентными антагонистами. Снижение холинергического тонуса гладкой мускулатуры приводит к расширению бронхов. При этом максимальный эффект развивается в проксимальных отделах ДП из-за наиболее плотного расположения М-ХР именно на уровне крупных и средних бронхов.

Таким образом, все бронходилататоры имеют общее свойство (способность расслаблять глад-

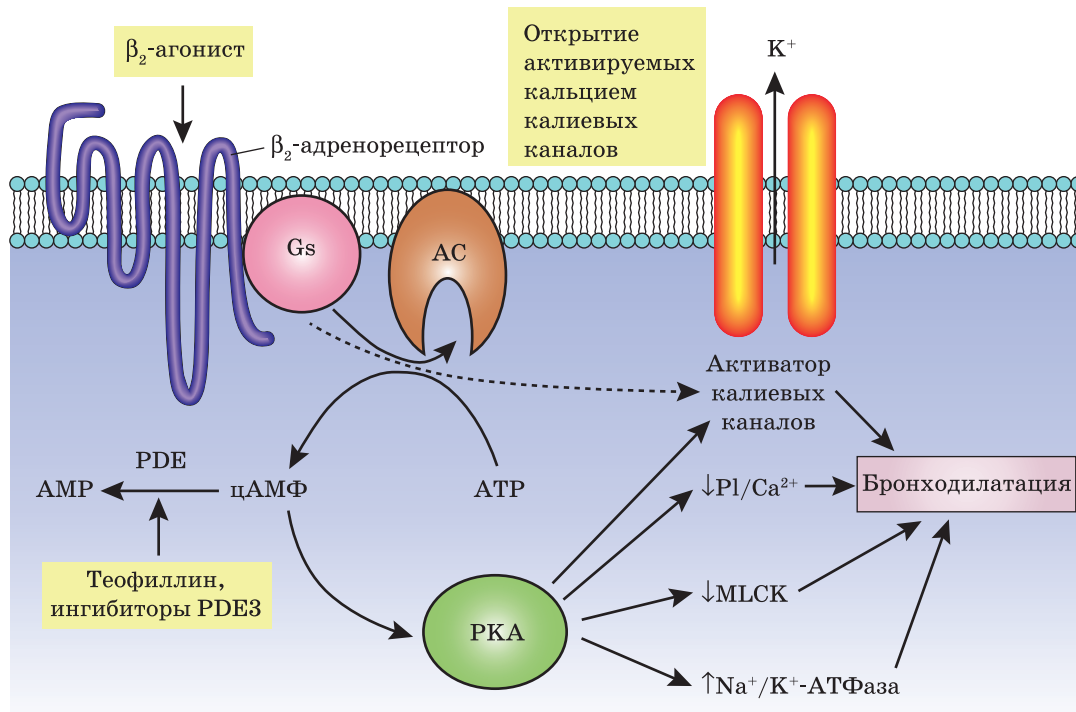


Рис. 3. Молекулярные механизмы действия бронходилататоров (по [10]).

- Активация β_2 -АР гладкомышечных клеток в стенке бронхов приводит к стимуляции G-протеина (Gs), что, в свою очередь, активирует фермент аденилатциклазу (adenyl cyclase – AC).
- Под действием AC происходит превращение молекул аденозинтрифосфата (АТФ; adenosine triphosphate – АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ).
- Повышение внутриклеточной концентрации цАМФ активирует фермент протеинкиназу А (protein kinase А – PKA), который фосфорилирует несколько целевых белков. Результатом этого является:
 - открытие активируемых кальцием калиевых каналов;
 - уменьшение интенсивности гидролиза фосфоинозитидов (phosphoinositide – PI);
 - повышение активности фермента Na⁺/K⁺-АТФазы;
 - снижение активности киназы легких цепей миозина (myosin light chain kinase – MLCK).
- Итогом этих процессов является лишение миозина способности соединяться с актином, что вызывает расслабление гладкой мускулатуры ДП.
- Кроме того, β_2 -АР могут вступать в прямое взаимодействие с активируемыми кальцием калиевыми каналами (минуя АС, цАМФ и PKA) при посредничестве только лишь Gs.
- цАМФ разрушается при участии фермента фосфодиэстеразы (phosphodiesterase – PDE), который может быть ингибирован препаратами теофиллина или селективными ингибиторами PDE3, что определяет их бронходилатирующие свойства.

кую мускулатуру бронхиального дерева), но различные точки приложения и свои фармакологические особенности, наиболее важные из которых представлены в таблице.

Важно подчеркнуть, что кардиотоксический эффект β_2 -агонистов во многом определяется преодолением β_2 -селективности при их поступлении в организм в высоких дозировках, что ведет к взаимодействию с β_1 -АР сердца [11–13].

В связи с возможными кардиотоксическими реакциями на введение β -агонистов следует учитывать, что одним из закономерных последствий интоксикации и лихорадки у больных ОРВИ является тахикардия. Из курса нормальной физиологии известно, что повышение температуры тела на 1°С на фоне сопутствующих изменений общего метаболизма, как правило, сопровожда-

ется увеличением частоты сердечных сокращений на 10 в 1 мин. В этих условиях дополнительная нагрузка на сердечно-сосудистую систему, которую могут оказать используемые в высоких дозировках β -агонисты, является крайне нежелательной.

Еще в 1980-х годах было установлено, что экспрессия β -АР во всех органах и тканях подвержена значительным изменениям в процессе развития, роста и инволюции организма [14, 15]. Поэтому у детей, особенно новорожденных и младенческого возраста, а также у пожилых людей реакция органов-мишеней, в наибольшей степени гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, на β -адреностимулирующие воздействия снижена. Вместе с тем эта особенность практически не распространяется на α -АР и холинорецепторы.



Особенности бронхолитиков разных классов

Характеристика	β_2 -агонисты	АХП	Метилксантины
Представители класса	Фенотерол Сальбутамол	Ипратропий	Эуфиллин
Формы выпуска и используемые дозировки для взрослых	<ul style="list-style-type: none"> ДАИ (Беротек Н и все препараты сальбутамола) – по 100 мкг в 1 дозе, в упаковке 200 доз; за сутки не более 8 доз Капли для небулайзерной терапии (только Беротек, так как препараты сальбутамола имеют другие формы выпуска) – по 1000 мкг в 1 мл (50 мкг в 1 капле); назначают по 0,5 мл (10 капель = 500 мкг) 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 4 мл (4 мг) 	<ul style="list-style-type: none"> ДАИ (Атровент Н) – по 20 мкг в 1 дозе, в упаковке 200 доз; максимальное количество ингаляций в сутки – 12 Капли для небулайзерной терапии (Атровент) – по 250 мкг в 1 мл (12,5 мкг в 1 капле); назначают по 2 мл (40 капель = 500 мкг) 3–4 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 8 мл (2 мг) 	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки по 0,15 г; по 1 таблетке 3 раза в день после еды. Максимальная разовая доза – 3 таблетки. Максимальная суточная доза – 1,5 г (10 таблеток) Растворы для внутривенных вливаний (2,4% – 5 и 10 мл) и для внутримышечных инъекций (24% – 1 мл) <p>Бронходилатирующие свойства проявляются при концентрации эуфиллина в плазме крови 10–20 мкг/мл</p>
Влияние на секрецию слизи и мукоцилиарный клиренс	Усиление мукоцилиарного клиренса	Уменьшение секреции слизи без угнетения мукоцилиарного клиренса	Усиление мукоцилиарного клиренса
Прочие положительные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> Умеренное снижение сосудистой проницаемости Умеренное ограничение высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток 	<ul style="list-style-type: none"> Предотвращение рефлекторного бронхоспазма в ответ на вдыхание холодного воздуха и раздражающих веществ Препарат выбора при бронхоспазме на фоне приема β-блокаторов 	<ul style="list-style-type: none"> Стимуляция дыхательного центра Улучшение сокращения диафрагмы Снижение легочного сосудистого сопротивления
Возможность ингаляционного введения	+	+	–
Нежелательные явления терапии	<ul style="list-style-type: none"> Кардиотоксическое действие (тахикардия, нарушения ритма сердца, удлинение интервала QT, повышение систолического артериального давления) Тремор скелетной мускулатуры Нервозность, бессонница, головная боль, головокружение Тошнота, рвота Гипергликемия, гипокалиемия, кратковременная гипоксемия (за счет ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений) Передозировка повышает риск смерти у пожилых пациентов 	<ul style="list-style-type: none"> Головная боль, сухость во рту, редко нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, запор) Иногда кашель, местное раздражение ДП Редко кожная сыпь и другие аллергические реакции Редко нарушение аккомодации, задержка мочи (легко обратимы) Очень редко тахикардия, сердцебиение, перебои (АХП безопаснее β-агонистов и не обладают столь выраженным кардиотоксическим и аритмогенным действием) Нет дозозависимого влияния на смертность пациентов, в том числе пожилых 	<ul style="list-style-type: none"> Тошнота, рвота, боли в животе, диарея Частое мочеиспускание Синусовая и пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий, экстрасистолия, артериальная гипотензия Гипергликемия, гипокалиемия, нарушения кислотно-щелочного равновесия, рабдомиолиз Головная боль, возбуждение, нервозность, раздражительность, бессонница, тремор Дезориентация, судороги, кома При передозировке могут возникнуть угрожающие жизни состояния (токсическая концентрация эуфиллина в плазме крови – более 20 мкг/мл, однако первые побочные явления описаны при 8–15 мкг/мл)
Тахифилаксия (снижение чувствительности к препарату при длительном использовании)	+	–	–
Общая характеристика группы	Используются в клинической практике наиболее часто, поскольку обладают выраженным и быстрым (начало действия через 1–3–5 мин) бронхорасширяющим эффектом, могут применяться ингаляционно. Максимальный эффект достигается через 30–90 мин и продолжается до 5 ч. Однако их назначение требует осторожности и врачебного контроля из-за возможных негативных эффектов терапии	Очень эффективные бронхолитики, уступающие β -агонистам в основном в скорости наступления эффекта (в течение 30 мин); при этом максимальная выраженность фармакологического действия достигается через 1–2 ч и продолжается до 6 ч	Не являются препаратами первой линии, в том числе из-за сравнительно слабого бронхолитического эффекта, невозможности использовать ингаляционно, малой широты терапевтического действия (эффективная терапевтическая доза близка к токсической) и способности к нежелательному взаимодействию со многими другими препаратами



В связи с этим у перечисленных категорий пациентов имеет преимущество назначение комбинации β -агонистов с другими классами бронходилататоров, в первую очередь с холинолитиками из-за возможности их ингаляционного применения. Продолжение монотерапии β -агонистами, несмотря на их ограниченную эффективность, часто приводит к их бесконтрольному применению пациентами, что закономерно может осложняться кардиотоксической реакцией с развитием аритмий, иногда фатальных.

Комбинированные бронхолитики

В клинической практике довольно часто возникают ситуации, когда одного бронхорасширяющего препарата оказывается недостаточно для достижения ожидаемого эффекта либо когда для более полного ответа на лечение необходимо увеличение дозировки бронхолитика, сопряженное с риском серьезных нежелательных явлений терапии. В таких случаях оптимальной тактикой является одновременное назначение бронходилататоров с различными механизмами действия и разными точками приложения, что позволяет ограничиться умеренными дозировками препаратов. При сочетанном использовании лекарственных средств важно помнить о том, что потенцироваться могут не только полезные фармакологические свойства, но и нежелательные явления терапии. Например, при одновременном назначении β_2 -агонистов и метилксантинов возрастает вероятность негативных воздействий на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему, скелетную мускулатуру, углеводный и электролитный обмен. Кроме того, недостатком теофиллинов с точки зрения комбинации лекарственных средств является невозможность их ингаляционного использования (поскольку в бронхиальном дереве отсутствуют рецепторы, способные взаимодействовать с метилксантинами, и все фармакологические эффекты теофиллина и его производных возможны только при их пероральном или парентеральном приеме). Поэтому наиболее эффективной, безопасной и выгодной с фармакологических позиций комбинацией является сочетание β_2 -агонистов с АХП, тем более что при этом осуществляется воздействие не только на два компонента бронхоконстрикции (симпатический и парасимпатический), но и на различные отделы ДП (проксимальные и дистальные).

Для врача, как и для пациента, намного удобнее, если применение комбинации бронхолитиков не связано с необходимостью использования нескольких различных упаковок лекарственных средств. Комбинированным бронхолитиком в форме ДАИ является Беродуал Н. В его

состав входят фенотерол (50 мкг в каждой дозе) и ипратропий (по 20 мкг в пересчете на безводный ипратропия бромид в каждой дозе). Таким образом, Беродуал Н обладает антихолинергической активностью, эквивалентной таковой монопрепарата ипратропия (Атровент Н), и количество β -агониста является вдвое меньшим, чем в “чистом” препарате фенотерола (Беротек Н). Оба компонента настолько удачно дополняют друг друга, что этот состав не только обеспечивает выраженный бронходилатирующий эффект, но и дает этому лекарственному средству ряд неоспоримых преимуществ.

По скорости наступления эффекта (через 3–5 мин, с достижением максимума через 1–2 ч) Беродуал Н не уступает другим ингаляторам, поскольку он содержит β -агонист (хотя и в меньшей дозировке), а сила бронходилатации и продолжительность действия (до 6–8 ч) могут быть даже больше, поскольку оба компонента не просто суммируют свои фармакологические свойства, но оказывают взаимно потенцирующий эффект [16]. Явления тахифилаксии (снижение чувствительности к лекарственному средству при его длительном приеме) у Беродуала Н выражены значительно слабее, чем у монопрепаратов фенотерола и сальбутамола, благодаря наличию в его составе ипратропия. Два компонента Беродуала Н также удачно дополняют друг друга в отношении такого механизма БОС, как гиперсекреция слизи, поскольку фенотерол усиливает мукоцилиарный клиренс, а ипратропий способствует уменьшению выработки бронхиального секрета. Максимально в сутки можно принимать до 8 ингаляций дозированного аэрозоля. Однако вдвое меньшая (по сравнению с любым из монопрепаратов) дозировка β -агониста существенно снижает риск нежелательных явлений и оставляет резервные возможности для усиления терапии. Поэтому Беродуал Н безопаснее в отношении возможных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у кардиологических больных, пожилых пациентов, детей и у лиц с лихорадкой и вирусной интоксикацией. Важно также учитывать, что комбинированный препарат стоит дешевле двух отдельных лекарственных средств, что наряду с удобством применения (два бронхолитика в одном ингаляторе) значительно повышает приверженность больных к лечению, а значит, улучшает клинические результаты врача.

Заключение

Таким образом, течение ОРВИ нередко сопровождается развитием БОС, лечение которого требует назначения бронхолитиков, причем предпочтение в таких случаях отдается ингаляцион-



ным препаратам. Возможности использования наиболее эффективных и быстродействующих бронходилататоров – β_2 -агонистов – часто ограничены соображениями безопасности терапии, в первую очередь из-за вероятности развития кардиотоксического эффекта. В группу риска в этом отношении входят дети раннего возраста и пожилые пациенты, больные с сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы, а также лица с выраженной тахикардией на фоне вирусной интоксикации и высокой лихорадки. В подобных ситуациях показано снижение дозировки β_2 -агониста и сочетание его с бронхолитиком из группы АХП.

Особую категорию больных составляют пациенты с хронической обструктивной патологией, у которых на фоне ОРВИ происходит обострение основного заболевания. У больных бронхиальной астмой часто оправданным является совместное назначение бронхолитиков из разных групп, поскольку они уже получают β_2 -агонисты в составе базисной терапии и дополнительное их применение легко может обернуться передозировкой. Для пациентов с ХОБЛ терапией первой линии являются АХП, поэтому при обострении этого заболевания часто хороший эффект также может быть достигнут при сочетанном использовании препаратов разных классов: β_2 -агонистов и АХП короткого действия.

У курильщиков, не страдающих ХОБЛ, тем не менее часто выявляются субклиническое повышение холинергического тонуса ДП и катаральный бронхит. На фоне ОРВИ у них имеется большая вероятность развития БОС, чем у некурящих пациентов. Поэтому курильщикам с ОРВИ часто показаны бронходилататоры из группы АХП, в том числе в комбинации с β -агонистами.

В целом же применение холинолитиков при ОРВИ во многих случаях оправданно из-за развития вирусиндуцированного нарушения функции M_2 -ХР, которые по принципу отрицательной обратной связи тормозят выработку АХ по мере его накопления в пресинаптической зоне, потому что это приводит к развитию холинергического дисбаланса со значительным усилением парасимпатических влияний на бронхиальное дерево, повышением тонуса его гладкой муску-

латуры и увеличением объема бронхиального секрета.

Хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике комбинированным бронхорасширяющим препаратом является Беродуал. Дозированный аэрозольный ингалятор (Беродуал Н) содержит в одной дозе 50 мкг β_2 -агониста фенотерола и 20 мкг АХП ипратропия бромидом безводного. Раствор для небулайзерной терапии в 1 мл содержит 500 мкг фенотерола и 250 мкг ипратропия бромидом безводного. **Учитывая сохраняющуюся гиперреактивность бронхов, важно назначение Беродуала длительным курсом (3–4 нед) после ОРВИ.** Сочетанное использование бронходилататоров двух классов во многих клинических ситуациях оказывается более эффективным, а снижение дозировки β_2 -агониста (по сравнению с монопрепаратами) существенно повышает безопасность терапии.

Список литературы

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. Заболеваемость всего населения в России в 2012 году: Статистические материалы. Часть 1. М., 2013. С. 5.
2. Mannino D.M. et al. // MMWR Surveillance Summaries. 2005. V. 51. P. 1.
3. Hall W.J., Hall C.B. // Chest. 1979. V. 76. № 4. P. 458.
4. Barnes P.J. // Am. J. Med. 2004. V. 117. Suppl. 12A. P. 24S.
5. Racké K., Matthiesen S. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2004. V. 17. № 4. P. 181.
6. Rosenbaum D.M. et al. // Science. 2007. V. 318. № 5854. P. 1266.
7. Joos G.F. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2000. V. 30. Suppl. 1. P. 60.
8. Joos G.F. // Curr. Allergy Asthma Rep. 2001. V. 1. № 2. P. 134.
9. Clinical Respiratory Medicine / Ed. by R.K. Albert et al. Philadelphia, 2008.
10. Barnes P.J. // Nat. Rev. Drug Discov. 2004. V. 3. P. 831.
11. Spadari-Bratfisch R.C., dos Santos I.N. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1148. P. 377.
12. Prévost A. et al. // Arzneimittelforschung. 1997. V. 47. № 1. P. 39.
13. Sturney S., Suntharalingam J. // Clin. Med. 2012. V. 12. № 2. P. 181.
14. Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. М., 1988.
15. Fleisch J.H. // Trends Pharmacol. Sci. 1981. V. 2. № 12. P. 337.
16. Rodrigo G.J., Rodrigo C. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. № 6. P. 1862.