



Схемы терапии Беродуалом при хронической обструктивной болезни легких: при развитии обострений и в стабильный период

С.Н. Авдеев

Обсуждаются проблемы медикаментозной терапии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в частности особое место бронхорасширяющих препаратов. Рассмотрены достоинства фиксированной комбинации короткодействующего β_2 -агониста фенотерола и короткодействующего антихолинергического препарата ипратропия бромид (Беродуал). Подробно описано применение Беродуала (ингаляции с помощью дозированного аэрозольного ингалятора или небулайзера) при лечении ХОБЛ стабильного течения и обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, короткодействующие бронходилататоры, Беродуал, фенотерол, ипратропия бромид, небулайзерная терапия, дозированный аэрозольный ингалятор, спейсер.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на воздействие повреждающих частиц или газов [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире среди лиц старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% среди мужчин и 8,5% среди женщин) [3].

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов, повышения толерантности к физическим нагрузкам, повышения качества жизни, уменьшения частоты и тяжести обострений и улучшения прогноза заболевания [1]. Особое место среди лекарственных средств (ЛС), используемых для терапии ХОБЛ, занимают бронхорасширяющие препараты. При ХОБЛ широко используются бронхорасширяющие препараты трех основных классов: антихолинергические препараты (АХП), β_2 -агонисты, теофиллины и их комбинации.

Безусловно, при ХОБЛ, в условиях “не полностью обратимой бронхиальной обструкции”, ответ на бронходилататоры не так выражен, как

при бронхиальной астме, однако и в этом случае часто можно ожидать умеренного бронхорасширяющего эффекта препаратов. Например, в исследовании N.R. Anthonisen et al., включавшем 985 больных ХОБЛ, средний прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) в ответ на β_2 -агонист составил примерно 15%, а у 1/3 больных был выше 20% [4]. Кроме того, у 70% больных, исходно имевших низкий прирост $ОФВ_1$, в дальнейшем, после ингаляции β_2 -агониста, прирост $ОФВ_1$ составил как минимум 15%. В исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) прирост $ОФВ_1$ более 15% после пробы с бронхолитиками наблюдался у 66% больных ХОБЛ [5].

В настоящее время большое внимание уделяется не только способности бронхолитической терапии улучшать показатели спирометрии, но и влиянию бронхолитических препаратов на выраженность гиперинфляции легких (повышенная воздушность), так как именно с легочными объемами наиболее тесно связаны кардинальные симптомы ХОБЛ – одышка и толерантность к физическим нагрузкам [6]. У больных ХОБЛ даже в отсутствие увеличения $ОФВ_1$ бронходилататоры могут способствовать уменьшению гиперинфляции легких, а следовательно, и снижению одышки, увеличению физической работоспособности и повышению качества жизни [7].

Особое место среди ЛС, используемых для терапии стабильной ХОБЛ, занимают длительно-

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, рук. клинического отдела ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России, Москва.



Свойства фенотерола, ипратропия бромид и Беродуала

Препарат	Разовая доза		Начало действия, мин	Пик действия, мин	Длительность действия, ч
	ДАИ, мкг	небулайзер, мг (мл)			
Фенотерол	100	1,0 (1)	5–15	30–60	4–6
Ипратропия бромид	20	0,5 (2)	5–30	60–120	4–8
Фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал)	50/20	1,0/0,5 (2)	5–15	30–60	6–8

Обозначения: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

действующие бронходилататоры (ДДБД). Согласно руководству GOLD 2014 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2014), ДДБД более эффективны и удобны в использовании, чем короткодействующие бронходилататоры (КДБД) (уровень доказательности А) [1]. К ДДБД относятся длительнодействующие АХП (тиотропия бромид, гликопиррония бромид) и длительнодействующие β_2 -агонисты (формотерол, индакатерол, олодатерол). В ближайшей перспективе ожидается появление фиксированных комбинаций длительнодействующих АХП и длительнодействующих β_2 -агонистов (тиотропия бромид/олодатерол, гликопиррония бромид/индакатерол, умеклидиния бромид/вилантерол и др.). Однако, несмотря на значительный прогресс в области создания новых ЛС для терапии ХОБЛ, в клинической практике остаются и “старые”, хорошо изученные КДБД, среди которых в нашей стране чаще всего используется комбинированный препарат фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал). В настоящем обзоре рассматриваются основные положения, обосновывающие такую роль Беродуала при ведении больных ХОБЛ.

Достоинства Беродуала

Беродуал является фиксированной комбинацией короткодействующего β_2 -агониста фенотерола и короткодействующего АХП ипратропия бромид. Основным достоинством фенотерола является быстрый и выраженный бронхорасширяющий эффект, ипратропия бромид – более длительный эффект и минимальное число нежелательных явлений (таблица).

Преимуществами комбинированной терапии являются:

1) *синергичное действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов)*. Использование комбинации АХП и β_2 -агониста может приводить к большему бронхорасширяющему эффекту в сравнении с терапией монокомпонентами, так как влияние на тонус гладких мышц дыхательных путей реализуется с помощью разных механизмов [8];

2) *препараты действуют на различные отделы дыхательных путей*. В дыхательных путях

человека мускариновые рецепторы имеют наибольшую плотность на уровне крупных бронхов, в то время как β_2 -адренергические рецепторы расположены более дистально. В ряде исследований было выявлено, что АХП способствуют преимущественной дилатации центральных бронхов, а β_2 -агонисты – дилатации периферических дыхательных путей [9];

3) *фенотерол и ипратропия бромид имеют различную продолжительность действия*. Важным преимуществом β_2 -агонистов является быстрый бронхорасширяющий эффект (начало действия через 3–5 мин, длительность действия варьирует от 3 до 6 ч). Ипратропия бромид обладает более длительным действием, чем β_2 -агонисты (общая продолжительность его действия составляет примерно 4–8 ч, начало действия наблюдается уже через 15 мин, а пик действия наступает через 1,5 ч). Таким образом, достоинством Беродуала является сочетание быстроты наступления эффекта и его продолжительности (см. таблицу);

4) *при использовании Беродуала наблюдается меньшее количество нежелательных явлений, чем при применении монокомпонентов*, так как для достижения того же бронхорасширяющего эффекта используется меньшая доза;

5) *при использовании фиксированных комбинаций возможен лучший комплайнс пациентов*. У больных, получающих ингаляционную терапию, к наиболее значимым детерминантам комплайнса относятся такие факторы, как число ЛС, кратность их приема и длительность терапии. Использование фиксированных комбинаций препаратов (“два в одном”) позволяет значительно улучшить комплайнс больных, а следовательно, и эффективность терапии [10, 11].

Еще одним важным достоинством Беродуала является его доступность в виде различных устройств доставки: **Беродуал Н** – в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и **Беродуал раствор для ингаляций** – раствор для небулайзерной терапии во флаконах. Такая гибкость в использовании разных устройств доставки делает возможным назначение Беродуала как в стабильный период течения ХОБЛ, так и при развитии обострений.



Использование Беродуала при обострениях ХОБЛ

Многие международные и национальные руководства (в том числе руководство Российского респираторного общества) рекомендуют при обострении ХОБЛ использование комбинированной терапии АХП/ β_2 -агонист – либо в виде фиксированных комбинаций (Беродуал), либо в виде комбинации отдельных препаратов [12]. Многие эксперты также рассматривают комбинированную терапию как оптимальную стратегию при обострениях ХОБЛ, особенно при лечении больных ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью [12, 13].

Действительно, в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных с обострением ХОБЛ продемонстрировано превосходство комбинации β_2 -агонист/ипратропий над монотерапией данными препаратами [14, 15].

При терапии тяжелых обострений ХОБЛ более предпочтительно использование ингаляционных препаратов при помощи небулайзера. Небулайзеры решают проблему координации вдоха и ингаляции, увеличивают депозицию лекарственного вещества в дыхательных путях, т.е. обеспечивают гарантированное поступление достаточной дозы препарата [16]. Небулайзерная терапия Беродуалом может проводиться даже у самых тяжелых категорий больных ХОБЛ – с развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН), требующей респираторной поддержки (искусственной вентиляции легких). Преимущество терапии Беродуалом при ОДН у больных ХОБЛ, получающих респираторную поддержку, показано в работе А. Fernandez et al.: комбинация фенотерола и ипратропия оказалась значительно эффективнее по влиянию на показатели механики дыхания (уровни давлений в дыхательных путях, “внутреннее” положительное давление в конце выдоха, инспираторное сопротивление), чем монотерапия ипратропием ($p < 0,05$) [15].

В проведенном нами сравнительном РКИ, включавшем больных с тяжелым обострением ХОБЛ, небулайзерная терапия Беродуалом приводила к уменьшению выраженности одышки, улучшению функциональных легочных показателей и газового состава артериальной крови. Терапия Беродуалом была более эффективной, чем монотерапия ипратропием, о чем свидетельствовали более выраженные положительные изменения одышки и функциональных показателей: ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и емкости вдоха [17].

При более легких обострениях ХОБЛ (без нарушений газообмена, в отсутствие потребности

в кислородотерапии или респираторной поддержке) возможно использование Беродуала Н в виде ДАИ со спейсером. Спейсеры позволяют решать проблему координации вдоха пациента и высвобождения ЛС, а также уменьшать орофарингеальную депозицию препарата и связанные с ней местные побочные эффекты [18]. Так, в исследовании, проведенном в НИИ пульмонологии (Москва), было показано, что у больных с нетяжелыми обострениями ХОБЛ использование Беродуала Н при помощи ДАИ в комбинации со спейсером малого объема является более эффективной ингаляционной техникой в сравнении с применением только ДАИ. Ингаляция Беродуала Н через ДАИ со спейсером приводила к более значимым положительным изменениям легочных объемов (ФЖЕЛ и емкости вдоха) и уменьшению диспноэ в течение 30–60 мин, чем ингаляция Беродуала с помощью ДАИ [17].

Использование Беродуала при стабильном течении ХОБЛ

Какое место сегодня занимают КДБД в схемах терапии ХОБЛ вне обострения? Согласно рекомендациям GOLD 2014, “регулярное применение короткодействующих бронходилататоров и их использование по потребности улучшают показатель ОФВ₁ и уменьшают выраженность симптомов (уровень доказательности В)” [1].

Несмотря на прием эффективных ДДБД, большинству больных ХОБЛ (независимо от стадии ХОБЛ и принадлежности к категории А–D) в определенных ситуациях (физическая нагрузка, стресс, бронхоспазм и др.) требуется дополнительная бронхорасширяющая терапия, и выбором врача в таких случаях чаще всего становится Беродуал Н в виде ДАИ.

Получены данные о возможности использования Беродуала по потребности у больных ХОБЛ, регулярно принимающих длительнодействующие АХП. Мы провели специальное исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность Беродуала и ипратропия бромиды у пациентов с ХОБЛ, регулярно принимающих тиотропий [17]. Оказалось, что терапия Беродуалом и ипратропием (проводимая как с помощью небулайзера, так и с помощью ДАИ) способствовала клинически значимому приросту ОФВ₁, ФЖЕЛ и емкости вдоха через 1 и 4 ч после ингаляции ($p < 0,01$). Эффективность Беродуала была несколько выше, чем монотерапии ипратропием. При ингаляционной терапии Беродуалом на фоне терапии тиотропием не было отмечено серьезных нежелательных явлений, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальное давление, показатели ЭКГ и длитель-



Беродуал: терапия во время обострений и в стабильный период ХОБЛ с помощью различных устройств доставки. ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

ность интервала QTc). Таким образом, у больных ХОБЛ, принимающих длительнодействующие АХП, назначение Беродуала приводит к достоверному бронхорасширяющему эффекту, не повышая риска нежелательных явлений.

Регулярная терапия КДБД показана больным ХОБЛ категории А (нев्यраженная симптоматика и низкий риск обострений) [1]. Для этих пациентов препаратами первой линии являются КДБД – благодаря их положительному воздействию на функцию легких и одышку.

Обоснованием большей эффективности комбинированной терапии АХП/ β_2 -агонист в сравнении с монотерапией АХП или β_2 -агонистами служат результаты нескольких РКИ [19, 20]. Важное значение комбинированной терапии у больных ХОБЛ было показано в метаанализе двух крупных РКИ (суммарно более 1000 больных) [20]. Было установлено, что в период лечения у больных, получавших монотерапию β_2 -агонистами, частота обострений ХОБЛ (18%) и их суммарная длительность (770 человеко-дней) были достоверно выше, чем в группе больных, получавших комбинированную терапию (12% и 554 человеко-дня соответственно, $p < 0,05$). Доказано преимущество Беродуала в достижении большего бронхолитического эффекта в сравнении с фенотеролом и ипратропием, при доставке

как с помощью ДАИ, так и с помощью небулайзера [21]. Кроме того, терапия Беродуалом характеризуется более низким риском сердечно-сосудистых нежелательных явлений по сравнению с терапией β_2 -агонистами [22].

Эффективность длительной регулярной терапии Беродуалом при ХОБЛ может быть сравнима с эффективностью регулярной терапии длительнодействующими β_2 -агонистами. В многоцентровом РКИ М. Konermann et al., включавшем 101 пациента с ХОБЛ, сравнивали клинические и функциональные эффекты Беродуала в дозе 20/50 мкг 3 раза в сутки и формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки. Оба препарата в равной степени улучшали функциональные показатели (бронхиальное сопротивление, ОФВ₁ и пиковую скорость выдоха), а также уменьшали выраженность симптомов ХОБЛ (одышка, ночные пробуждения, кашель, продукция мокроты) и снижали потребность в КДБД [23].

Наконец, еще одна группа пациентов с ХОБЛ, у которой КДБД назначаются в виде регулярной терапии, – больные, неспособные использовать портативные устройства доставки (ДАИ или дозированные порошковые ингаляторы). В руководстве GOLD 2014 в рубрике “другие препараты” предлагается использование короткодействующих β_2 -агонистов *и/или* АХП



у пациентов категорий В, С и D [1]. Речь идет, как правило, о больных старческого возраста, с когнитивными нарушениями или резко выраженными функциональными нарушениями. Единственным эффективным способом доставки бронхорасширяющих препаратов в подобной ситуации является небулайзер, и опять же на первое место здесь выходит небулайзерная терапия Беродуалом. В исследовании DART (DuoNeb Answering for Respiratory Therapy) у больных ХОБЛ с тяжелой бронхиальной обструкцией (средний ОФВ₁ 1,2 л) небулайзерная терапия фиксированной комбинацией β_2 -агонист/ипратропий приводила к повышению качества жизни (снижение числа баллов в домене “симптомы” респираторного вопросника клиники святого Георгия) и улучшению симптомов (по данным самоконтроля) [24].

Заключение

Беродуал является фиксированной комбинацией короткодействующего β_2 -агониста фенотерола и короткодействующего АХП ипратропия бромида. Основными достоинствами компонентов Беродуала являются: фенотерола – быстрый и выраженный бронхорасширяющий эффект, ипратропия – более длительный эффект и минимальный риск нежелательных явлений. Важным преимуществом Беродуала является возможность его использования как в виде ДАИ (Беродуал Н), так и с помощью небулайзера (Беродуал раствор для ингаляций). Такая гибкость в использовании разных форм препарата делает возможным назначение Беродуала как при обострении ХОБЛ, так и в стабильный период (рисунок).

При обострении ХОБЛ Беродуал назначается при помощи небулайзера наиболее тяжелым больным (например, при развитии ОДН) и при помощи ДАИ со спейсером – в более легких слу-

чаях (например, при лечении обострений в амбулаторных условиях).

Вне обострений Беродуал может использоваться как по потребности (в виде ДАИ практически у всех больных ХОБЛ), так и в качестве регулярной терапии (в виде ДАИ – у пациентов категории А и в виде небулайзерной терапии – у пациентов категорий В, С и D, неспособных правильно использовать портативные ингаляторы).

Список литературы

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2014 // <http://www.goldcopd.org>
2. Celli B.R. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 932.
3. Buist A.S. et al.; BOLD Collaborative Research Group // Lancet. 2007. V. 370. № 9589. P. 741.
4. Anthonisen N.R. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1986. V. 133. № 1. P. 14.
5. Hanania N.A. et al. // Respir. Res. 2011. V. 12. P. 6.
6. Авдеев С.Н. // Лечебное дело. 2004. № 3. С. 48.
7. O'Donnell D.E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. № 5. P. 663.
8. Mazzei J.A., Torres J. // Respiration. 1986. V. 50. Suppl. 2. P. 313.
9. Ohrui T. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 146. № 1. P. 88.
10. Cochrane G.M. // Eur. Respir. Rev. 1998. V. 8. № 56. P. 239.
11. Chrischilles E. et al. // Am. J. Manag. Care. 2002. V. 8. P. 902.
12. Guerin C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. № 4. Pt. 1. P. 1036.
13. Willaert W. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. № 5. P. 928.
14. Shrestha M. et al. // Ann. Emerg. Med. 1991. V. 20. P. 1206.
15. Fernandez A. et al. // Intensive Care Med. 1994. V. 20. № 3. P. 199.
16. Boe J. et al.; European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers // Eur. Respir. J. 2001. V. 18. № 1. P. 228.
17. Авдеев С.Н. и др. // Пульмонология. 2012. № 1. С. 40.
18. Zanon P. // Monaldi Arch. Chest Dis. 1994. V. 49. № 3. P. 258.
19. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group // Chest. 1994. V. 105. № 5. P. 1411.
20. Friedman M. et al. // Chest. 1999. V. 115. № 3. P. 635.
21. Wesseling G. et al. // Chest. 1992. V. 101. № 1. P. 166.
22. Viegas C.A. et al. // Chest. 1996. V. 110. № 1. P. 71.
23. Konermann M. et al. // Clin. Drug Invest. 2001. V. 21. № 4. P. 235.
24. Tashkin D.P. et al. // Am. J. Med. 2007. V. 120. № 5. P. 435.