

Беродуал. Преимущества комбинированной ингаляционной бронхорасширяющей терапии

И.Э.Степанян

ЦНИИ туберкулеза РАМН, Москва

Потребность назначения бронхорасширяющих средств возникает у пациентов, страдающих острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, которые сопровождаются нарушением проходимости дыхательных путей. Арсенал бронхорасширяющих средств составляют препараты трех фармакологических групп: β -адреноагонисты, антихолинергетики и метилксантины. Преимущества и недостатки препаратов каждой из названных групп хорошо известны и должны учитываться при выборе лечения у конкретного пациента. Довольно часто действия одного бронхорасширяющего препарата оказывается недостаточно для достижения эффекта, и возникает потребность в одновременном назначении бронхолитиков, обладающих разными механизмами действия. Выбор комбинации препаратов всегда должен учитывать не только синергизм действия, но и возможность усиления нежелательных эффектов от совместного применения различных средств. Так, например, хорошо известна возможность усиления кардиотоксического эффекта при одновременном назначении β -адреноагонистов и метилксантинов. Важен выбор оптимального способа введения бронхолитика, и в этом плане несомненно преимущество ингаляционного пути, который приемлем для β -адреноагонистов и антихолинергических средств. К тому же назначение комбинированной терапии должно быть оправдано с точки зрения удорожания лечения.

Примером удачной комбинации бронхорасширяющих средств для ингаляционного применения является Беродуал, содержащий селективный β_2 -адреномиметик фенотерол гидробромид и блокатор М-холинорецепторов ипратропия бромид. Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов, он предупреждает развитие бронхоспазма, обусловленного воздействием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов. Препарат также ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Кроме того, высокие дозы фенотерола усиливают мукоцилиарный транспорт. Фенотерол также проявляет свойства стимулятора дыхания. Влияние фенотерола на сердечную деятельность, проявляющееся увеличением частоты и силы сердечных сокращений, обусловлено стимуляцией β -адренорецепторов сердца и в терапевтических дозах выражено незначительно. Ипратропия бромид эффективно устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, уменьшает секрецию бронхиальных желез. При ингаляцион-

ном введении препарат вызывает бронходилатацию, обусловленную, главным образом, локальным, а не системным антихолинергическим действием. Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

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 Беродуала были всесторонне изучены в многочисленных исследованиях, большинство из которых были проведены в первые годы его применения.

Было показано, что комбинация фенотерола гидробромид/ипратропия бромид у больных бронхиальной астмой в первый же день приводила к выраженному бронхорасширяющему эффекту, который сохранялся на протяжении 3 мес, и не вызывала тахифилаксии [1].

Сравнение результатов как разового применения, так и длительного лечения салбутамолом и комбинацией фенотерола гидробромид/ипратропия бромид 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 комплаенс пациентов [2–4].

Способность Беродуала уменьшать выраженность индуцированного кашля как у здоровых добровольцев, так и у астматиков, оказалась более выраженной по сравнению с ипратропием и окситропием [5].

Сравнение эффективности комбинированных препаратов фенотерола гидробромид/ипратропия бромид, содержащих различные дозы компонентов (Беродуала – 50 мкг фенотерола, 20 мкг ипратропия и Дуовента – 100 мкг и 40 мкг соответственно) у больных со стабильной бронхиальной астмой было проведено с целью определения оптимального режима дозирования. Результаты применения обоих препаратов по 2 дозы 4 раза в день в течение 3-х месяцев показали идентичность влияния обоих препаратов на показатели пикфлоуметрии и спирографии [6].

Трехмесячное применение фенотерола гидробромид/ипратропия бромид (Дуовент) у пациентов с ХОБЛ старше 60 лет показало отчетливое уменьшение симптомов, улучшение показателей бронхиальной проходимости, отсутствие тахифилаксии и выраженных нежелательных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [7].

В нашей стране опыт применения Беродуала имеет более чем четвертьвековую историю. Препарат зарекомендовал себя как безопасное и высокоэффективное бронхорасширяющее средство [8–9].

Основными показаниями для назначения Беродуала (как следует из инструкции по применению препарата) являются: «профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА), хронического бронхита».

Нарушение проходимости дыхательных путей, обусловленное воспалением, наблюдается не только при таких широко распространенных и детально изученных с точки зрения механизмов развития бронхиальной обструкции болезнях, как ХОБЛ и БА, но и при ряде других заболеваний. Бронхообструктивный синдром, обусловленный параспе-



Беродуал® Н

фенотерол 50 мкг + ипратропия бромид 20 мкг

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Быстрое и длительное действие за счет двух компонентов, влияющих на два независимых механизма бронхообструкции

Расширенный спектр применения, включающий бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), либо их сочетание у одного больного

Безопасный клинический профиль за счет снижения дозы симпатомиметика

Включен
в федеральный
перечень ОНПС

Номер и дата регистрационного удостоверения
П № 013312/01 от 01.10.2007.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в «Берингер Ингельхайм»:
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
info@mos.boehringer-ingenlheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

цифическим воспалением, возникает при остром бронхите, пневмонии, активном туберкулезе легких и его остаточных изменениях, экзогенном аллергическом альвеолите, легочных эозинофилиях, саркоидозе органов дыхания. Проблеме изучения нарушений проходимости бронхов при вышеперечисленных заболеваниях уделяют незаслуженно мало внимания, а в медицинской практике вопрос о необходимости бронхорасширяющей терапии возникает только в случаях резко выраженных нарушений, приводящих к дыхательной недостаточности.

Многолетний практический опыт применения Беродуала свидетельствует о том, что помимо упомянутых в инструкции заболеваний, препарат высокоэффективен и при ряде других состояний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией. Беродуал также мог бы найти применение для лечения бронхообструктивного синдрома, выявляемого при многих заболеваниях органов дыхания, не включенных в список показаний для назначения препарата.

В целой серии работ было показано, что при остром бронхите довольно часто наблюдаются бронхообструктивные нарушения, и для их быстрого устранения целесообразно назначение короткодействующих β -агонистов или комбинации фенотерола/ипратропия [10–13].

Обструкция мелких бронхов – одна из серьезных причин затяжного течения пневмонии. В случаях нарушения бронхиальной проходимости затяжное течение пневмонии встречается в 2,6 раза чаще, чем у больных с нормальной проходимостью дыхательных путей [14, 15].

Бронхообструктивный синдром встречается не менее чем у 1/3 больных туберкулезом, не имеющих сопутствующих бронхообструктивных заболеваний [16]. Было показано, что использование в комплексном лечении больных туберкулезом легких с бронхообструктивным синдромом ингаляций Беродуала уменьшает выраженность респираторных симптомов, ведет к существенному увеличению ОФВ₁, позволяет ускорить абациллирование мокроты на 14,8–16,8%, повышает показатель качества жизни пациентов на 19,6–29,6% [17, 18].

Наиболее частыми и выраженными расстройствами механики дыхания у больных саркоидозом органов дыхания является нарушение проходимости бронхов и распределения воздуха в легких, которые играют важную роль в снижении вентиляционной способности легких и повышении энергозатрат на вентиляцию. Уменьшение показателя ОФВ₁ было

выявлено у 20,4% больных активным саркоидозом органов дыхания [19].

Признаки нарушения проходимости дыхательных путей, выразившиеся в снижении отношения ОФВ₁/ЖЕЛ при различных клинических вариантах экзогенного аллергического альвеолита птицеводов были выявлены у 13–36% пациентов, причем снижение это было существенным – в пределах 55,2±10,8% – 56±14,2% [20].

Таким образом, накопленный к настоящему моменту опыт использования Беродуала и сведения о наличии нарушений проходимости дыхательных путей при ряде заболеваний органов дыхания позволяют расширить список показаний для назначения препарата и включить в него острый бронхит, пневмонию, туберкулез легких и экзогенные аллергические альвеолиты, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом.

Создатели Беродуала регулярно модифицируют формы его выпуска с учетом требований времени. В соответствии с современными нормами экологической безопасности в конце XX века был разработан новый ДАИ – Беродуал Н, содержащий в качестве пропеллента безопасный для озонового слоя тетрафторэтан. Многочисленные сравнительные исследования фреонового и бесфреонового 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 дыхательных путей, которое было свойственно фреон-содержащим ингаляторам.

Безусловным достоинством Беродуала является возможность применения его в виде раствора для ингаляций с помощью небулайзера. Небулайзерные ингаляции раствора Беродуала широко используют в интенсивной терапии пациентов с обострениями бронхиальной астмы и ХОБЛ любой тяжести, а также назначают для планового лечения в случаях, когда пациенты не могут полноценно использовать дозированный ингалятор (маленькие дети, пациенты преклонного возраста и пр.) [24, 25]. 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. Использование небулайзерных ингаляций по сравнению с ДАИ на 40% повышает проникновение препарата в дыхательные пути, высоко-

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический бронхит, осложненный или не осложненный эмфиземой.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных рекомендаций врача рекомендуется применение следующих доз.
Лечение приступов. Взрослым и детям старше 6 лет назначают 2 ингаляционные дозы. Если в течение 5 минут не наступает облегчения дыхания, можно назначить еще 2 ингаляционные дозы. При неэффективности 4 ингаляций следует без промедления обратиться за врачебной помощью.
Прерывистая и длительная терапия: по 1–2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1–2 ингаляции 3 раза в день).

БЕРОДУАЛ Н (Берингер Ингельхайм, Германия)

Ипратропия бромид, Фенотерол

20 мкг + 50 мкг/дозу, 200 доз, аэрозоль для ингаляций

Для получения максимального эффекта необходимо правильно использовать дозированный аэрозоль.

Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз встряхните баллон и дважды нажмите на клапан аэрозоля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотеролу гидрохлориду, атропиноподобным веществам или любым другим компонентам препарата, первый триместр беременности, детский возраст до 6 лет.

Разделы: Фармакологическое действие, Побочное действие, Взаимодействие, Передозировка, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

эффективно и позволяет существенно уменьшить финансовые затраты на лечение, особенно у пациентов с тяжелой ХОБЛ [26].

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 [27].

Беродуал можно применять при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. После ингаляции препарата даже в высоких дозах, как правило, не отмечается кардиотоксических реакций. Результаты проведения небулайзерной терапии Беродуалом у пациентов с обострениями бронхиальной астмы и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь) показали, что препарат не оказывал заметного кардиотоксического действия [28].

Имеется опыт успешного применения небулайзерных ингаляций Беродуала у больных ХОБЛ, находившихся на ИВЛ [29].

Безопасность применения Беродуала доказана результатами многих исследований, тем не менее, необходимо помнить об особенностях лекарственных взаимодействий, наличии ряда противопоказаний к применению препарата и возможности возникновения нежелательных эффектов.

Компоненты Беродуала хорошо совместимы между собой в ДАИ и растворе для небулайзера. Одновременное применение других β -адреномиметиков, антихолинэргических средств системного действия, ксантиновых производных (например, теофиллина) может усилить не только бронхорасширяющее действие, но и побочные эффекты Беродуала. Возможно значительное ослабление бронхорасширяющего действия Беродуала при одновременном применении β -адреноблокаторов. Гипокалиемия, связанная с применением β -адреномиметиков, может быть усилена одновременным применением ксантиновых производных, стероидов и диуретиков. Этому факту следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей. Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови. Следует с осторожностью назначать β -адренергические средства пациентам, получающим ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты могут усиливать действие β -адренергических средств. Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков, например, галотана, трихлорэтилена или энфлурана, усиливают влияние β -адренергических средств на сердечно-сосудистую систему. Совместное применение Беродуала с глюкокортикостероидами увеличивает эффективность терапии.

Беродуал нежелательно назначать пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тахикардией, повышенной чувствительностью к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным препаратам или другим компонентам препарата. С осторожностью следует назначать препарат при закрытоугольной глаукоме, коронарной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарном диабете, недавно перенесенном инфаркте миокарда, тяжелых органических заболеваниях сердца и сосудов, гипертиреозе, феохромоцитоме, гиперплазии пред-

стательной железы, обструкции шейки мочевого пузыря, муковисцидозе, в 1-м триместре беременности, в период грудного вскармливания. Следует учитывать возможность ингибирующего влияния Беродуала на сократительную активность матки.

Наиболее частыми нежелательными эффектами являются тремор рук, нервозность, сухость во рту и изменение вкуса; реже отмечаются головная боль, головокружение, тахикардия, особенно у пациентов сотягжающими факторами.

Симптомы передозировки Беродуала обычно бывают связаны с избыточной стимуляцией β -адренорецепторов под действием фенотерола. Наиболее вероятно появление учащенного сердцебиения, мелкого тремора скелетной мускулатуры, артериальной гипо- или гипертензии, увеличения разницы между систолическим и диастолическим АД, экстрасистолии, стенокардии, аритмий и чувства приливов крови к лицу, усиления бронхообструкции. Применение фенотерола в высоких дозах может приводить к стимуляции β_1 -адренорецепторов, воздействовать на обмен веществ: вызывать липолиз, гликогенолиз, гипергликемию и гипокалиемию (за счет повышенного поглощения калия скелетной мускулатурой), угнетать сократительную активность матки. Возможные симптомы передозировки, обусловленные ипратропия бромидом (такие как сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), выражены слабо и транзиторны, что объясняется широким терапевтическим диапазоном доз этого препарата и его местным применением.

Лекарственные формы Беродуала постоянно совершенствуются с учетом изменяющихся требований медицинской практики. Наряду с переходом на бесфреоновые формы ДАИ развивается направление по созданию оригинальных беспропеллентных дозирующих систем, например, Респимат. Изучение эффективности ингаляционной терапии Беродуалом у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ с использованием Респимата в сравнении с фреоновым ДАИ показало, что профиль безопасности при использовании обоих ингаляционных устройств был одинаков, а эффект от введения 50 мкг фенотерола/20 мкг ипратропия через Респимат был эквивалентен таковому от вдвое большей дозы, введенной с помощью ДАИ, т. е. была доказана высокая экономическая эффективность применения нового ингаляционного устройства [30–31].

Многолетний опыт использования Беродуала у больных с бронхообструктивными заболеваниями дает основание утверждать, что, несмотря на появление новых комбинаций бронхолитиков длительного действия, этот оригинальный комбинированный препарат не утратил своего значения и еще надолго останется в клинической и амбулаторной практике.

Литература

1. Carlone S., Angelici E., Palange P. et al. Tolerance to inhaled Duvent. A long-term study. *Respiration*. 1986; 50: Suppl 2: 218–221.
2. Flint K.C., Hockley B., Johnson N.M. A comparison between a combination of ipratropium bromide plus fenoterol in a single metered dose inhaler (Duvent) and salbutamol in asthma. *Postgrad. Med. J.* 1983; 59: 724–725.
3. Imhof E., Elsasser S., Karrer W. et al. Comparison of bronchodilator effects of fenoterol/ipratropium bromide and salbutamol in patients with chronic obstructive lung disease. *Respiration*. 1993; 60: 84–88.
4. Philip-Joet F., Reynaud-Gaubert M., Jirou-Najou J.L., Arnaud A. Comparison of Berodual and salbutamol in asthma: a multicenter evaluation. *Respiration*. 1990; 57: 379–383.

5. Lowry R., Wood A., Johnson T., Higenbottam T. Antitussive properties of inhaled bronchodilators on induced cough. *Chest*. 1988; 93: 1186–1189.
6. Frylund L., Madsen F., Svendsen U.G., Weeke B. Comparison of two aerosols containing both fenoterol and ipratropium in a high (Duvent) and low (Berodual) concentration, respectively. *Respiration*. 1986; 50: Suppl 2: 270–273.
7. Cecere L., Funaro G., De Cataldis G. et al. Long-term treatment with 'Duvent' in elderly patients affected by chronic obstructive lung disease. *Respiration*. 1986; 50: Suppl. 2: 245–248.
8. Чучалин А.Г., Колганова Н.А., Пашкова Т.Л. и др. Беродуал в лечении бронхиальной астмы. *Сов. Мед.* 1985; 11: 81.
9. Шмелев Е.И., Хмелькова Н.Г., Ноников Д.В. и др. Опыт длительного применения беродуала в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. *Тер. архив*. 1999; 3: 22–24.
10. Aagaard E., Gonzales R. Management of acute bronchitis in healthy adults. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 919–937.
11. Buhagiar B. Acute Bronchitis. *Malta Med. J.* 2009; 21: 45–48.
12. Smucny J.J., Flynn C.A., Becker L.A. et al. Are b2-agonists Effective Treatment for Acute Bronchitis or Acute Cough in Patients Without Underlying Pulmonary Disease? A Systematic Review. *J. Fam. Pract.* 2001; 50: 945–951.
13. Wenzel R.P., Fowler III A.A.. Acute Bronchitis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2125–2130.
14. Логунов О.В., Яковлев В.Н., Корытников К.И. Нарушение бронхиальной проходимости у больных острой пневмонией. *Тер. архив*. 1979; 51: 27–28.
15. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония. *РМЖ*. 2009; 17: 5: 361–367.
16. Степанян И.Э., Щербакова Г.В., Кубракова Е.П. К вопросу о лечении бронхиальной обструкции у больных туберкулезом органов дыхания. *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. 2004; 11: 12–18.
17. Визель А.А., Яушев М.Ф., Мустафин Р.Р., Гончарова Л.В. Бронхолитическая активность дозируемых аэрозолей при активном туберкулезе органов дыхания. *Пробл. туберк.* 1995; 2: 7–9.
18. Шмелев Е.И., Куклина Г.М. Современные принципы лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких. *Пробл. туберк.* 2001; 7: 36–40.
19. Евфимьевский В.П., Романов В.В. Нарушения механики вентиляции у больных саркоидозом органов дыхания. *Пробл. туб.* 1989; 9: 34–37.
20. Нефедов В.Б. Функциональные исследования легких. Экзогенные аллергические альвеолиты / Под ред А.Г.Хоменко, Ст. Мюллера, В.Шиллинга. М.: Медицина, 1987; 91–194.
21. Шмелев Е.И. Бесфреоновые жидкостные ингаляторы в лечении обструктивных заболеваний легких. *РМЖ*. 2002; 23.
22. Maesen F.P., Greeffhorst L.P., Smeets J.J. et al. 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. *Respiration*. 1997; 64: 273–280.
23. Huchon G., Hofbauer P., Cannizzaro G. et al. Comparison of the safety of drug delivery via HFA- and CFC-metered dose inhalers in CAO. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 663–669.
24. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакодинамика ингаляционных бронхолитических средств, применяемых в одной дозе через небулайзер у больных с тяжелыми обострениями бронхиальной астмы. *Тер. архив*. 2002; 3: 17–21.
25. Шмелев Е.И., Хмелькова Н.Г., Абукириков А.Ф. Применение небулайзерной терапии беродуалом у пациентов с обострением хронического обструктивного бронхита. *Тер. архив*. 2000; 3: 26–28.
26. Лещенко И.В., Улыбин И.Б., Бушуев А.В. Клиническая и экономическая эффективность небулайзерной терапии в неотложной помощи при приступах бронхиальной астмы. *Тер. архив*. 2000; 8: 13–16.
27. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.
28. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Передельская О.А., Аксельрод А.С. Эффект высоких доз бронхолитиков на состояние сердечно-сосудистой системы во время лечения тяжелых обострений бронхиальной астмы. *Кардиология*. 2004; 2: 65–69.
29. Guerin C., Chevre A., Dessirier P. et al. Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1036–1042.
30. KKssner F., Hodder R., Bateman E.D. A review of ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide (Berodual) delivered via Respimat Soft Mist Inhaler in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2004; 64: 1671–1682.
31. Vincken W., Bantje T., Middle M.V. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ipratropium Bromide plus Fenoterol via Respimat Soft Misttrade mark Inhaler versus a Pressurised Metered-Dose Inhaler in Asthma. *Clin. Drug Investig.* 2004; 24: 17–28.