

Место Беродуала в лечении бронхиальной астмы

О.А. Низовцева

Институт клинической фармакологии
Научного центра экспертизы средств
медицинского применения, Москва

Бронхиальная астма – серьезная проблема современной пульмонологии. В статье рассматриваются патогенез и методы терапии бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ипратропия бромид, фенотерол.

Berodual® in treatment of bronchial asthma

O.A. Nisovtseva

Institute of clinical Pharmacology
of the Scientific Center for Expertise
of Entities for Medical Use, Moscow

Pathogenesis and approaches to treatment of bronchial asthma are considered.

Key words: bronchial asthma, ipratropium bromide, fenoterol.

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое заболевание, обусловленное повышенной чувствительностью бронхов к различным раздражителям. Она проявляется приступами удушья, обусловленными обструкцией бронхов и разрешающимися самостоятельно или в результате лечения. Бронхиальная астма 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].

БА – заболевание, с которым все чаще сталкиваются врачи в последнее время. 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 бронхиальная астма развивается до 10 лет, еще у трети – до 40 лет. Среди детей, больных бронхиальной астмой, мальчиков в два раза больше, чем девочек. К 30 годам соотношение полов выравнивается.

БА – многофакторное заболевание, в основе которого лежат генетическая предрасположенность и агрессивное воздействие факторов окружающей среды. Накопление новых данных о патогенетических механизмах развития БА к началу 90-х годов потребовало пересмотреть наши взгляды 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, Т-лимфоциты, 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. Эти 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 бронхиальной астмы, является суточная вариабельность пиковой скорости выдоха, составляющая 20% и более [4, 5].

Целью лечения бронхиальной астмы, 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, теofilлины, кромоны, системные ГК, препараты для анти-IgE терапии и аллергенспецифической иммунотерапии. Некоторые из этих препаратов принимаются ежедневно и длительно для предупреждения симптомов заболевания, так как 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 антихолинэргические средства, системные КС, теофиллин, пероральные β_2 -агонисты короткого действия.

Сведения об авторе:

Низовцева Ольга Александровна – к.м.н., научный сотрудник Института клинической фармакологии НЦ ЭСМП, врач-терапевт ГКБ № 23.

Даже при очень хорошем контроле астмы 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]. β_2 -Агонисты – 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 гладкой мускулатуры 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]. β_2 -Агонисты 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 М-холинорецепторов и снижения тонуса блуждающего нерва. АХП тормозят рефлекторную бронхоконстрикцию, а уровень их активности в этом отношении зависит от выраженности реакции бронхиальной мускулатуры. Механизм действия антихолинергических препаратов при БА не исчерпывается влиянием на тонус гладкой мускулатуры [8, 10]. Существенную роль играет и их влияние на секрецию бронхиальной слизи. Известно, что прямая или опосредованная холинергическая стимуляция вызывает активацию секреторной функции подслизистых желез и бокаловидных клеток слизистой 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 антихолинергические препараты 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 переноси-

мостью, редко вызывают побочные эффекты, не кардиотоксичны 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 мин после ингаляции. Однако совместное их использование с β_2 -агонистами обеспечивает взаимно усиливающее действие этих препаратов, оказывает выраженный бронхолитический эффект, особенно при среднетяжелой и тяжелой астме, а также у пациентов с астмой 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 блоатором М-холинорецепторов, 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 Беродуал Н (фенотерол и ипратропия бромид) расслабляют гладкую мускулатуру 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 Беротеке 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 сердечно-сосудистой системы [13, 14].

Сочетание фармакологических компонентов обеспечивает Беродуалу Н:

- более выраженный и длительный бронхолитический эффект, чем у каждого из компонентов;
- широкий спектр показаний, включающий бронхиальную астму, хронический обструктивный бронхит и сочетание этих заболеваний у одного больного;
- большую безопасность при сочетанной сердечно-сосудистой патологии, чем монотерапия β_2 -агонистами;
- удобство для больных и экономичность лечения по сравнению с использованием двух отдельных аэрозолей;
- возможность применения препарата как с помощью 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 тонуса парасимпатической нервной системы, так называемая «холинергическая астма». 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 со слизистой пенистой мокротой, выраженная реакция на неспецифические провоцирующие факторы (физическая нагрузка, холодный воздух, резкие запахи), симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы – склонность к брадикардии, гипотонии и нарушениям ритма. При признаках «холинергической астмы» представляется оптимальным использование Беродуала Н, воздействующего на тонус парасимпатической системы и содержащего малые дозы β_2 -агониста короткого действия. Беродуал Н является эффективным препаратом при лечении БА в сочетании с ХОБЛ [9, 16]. При обострении БА на фоне вирусных респираторных инфекций возникает нарушение парасимпатической регуляции тонуса бронхов, связанной с дисфункцией рецепторов, что делает оправданным использование Беродуала Н при появлении симптомов обструкции.

При БА 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 Беродуала 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 бронхиальной астмой в первый же день приводила к выраженному бронхорасширяющему эффекту, который сохранялся на протяжении 3 мес, и не вызывала тахифилаксии. Сравнение результатов как разового применения, так и длительного лечения сальбутамолом 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 бесфреонового 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 мин, максимум действия наблюдается через 45 мин, продолжительность действия составляет 5–6 ч.

Создатели Беродуала регулярно модифицируют формы его выпуска с учетом требований времени.

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом, таких как бронхиальная астма и, особенно, хроническая обструктивная болезнь легких (хронический обструктивный бронхит и эмфизема).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Доза должна подбираться индивидуально. Во время проведения терапии требуется медицинское наблюдение. Рекомендуются следующие дозы:

У взрослых (включая пожилых людей) и подростков старше 12 лет:

Острые приступы бронхиальной астмы. При легких и умеренных приступах во многих случаях рекомендуется 1 мл (20 капель). В особенно тяжелых случаях могут потребоваться более высокие дозы, до 2,5 мл (50 капель). В особо тяжелых случаях возможно применение (при условии медицинского наблюдения) максимальной дозы, достигающей 4,0 мл (80 капель).

Курсовое и длительное лечение. При необходимости повторного применения для каждого введения используют 1–2 мл (20–40 капель) до 4 раз в сутки. В случае умеренного бронхоспазма или в качестве вспомогательного средства при осуществлении вентилиции легких рекомендуется доза, нижний уровень которой составляет 0,5 мл (10 капель).

У детей в возрасте 6–12 лет:

Острые приступы бронхиальной астмы. Во многих случаях для быстрого купирования симптомов рекомендуется 0,5–1 мл (10–20 капель). В тяжелых случаях могут потребоваться более высокие дозы, до 2 мл (40 капель). В особо тяжелых случаях возможно применение (при

БЕРОДУАЛ® (Берингер Ингельхайм, Германия)
Ипратропия бромид, Фенотерол
Р-р для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл, 20 мл

условии медицинского наблюдения) максимальной дозы, достигающей 3,0 мл (60 капель).

Курсовое и длительное лечение. При необходимости повторного применения используют для каждого введения 0,5–1 мл (10–20 капель) до 4 раз в сутки. В случаях умеренного бронхоспазма или в качестве вспомогательного средства при осуществлении вентилиции легких рекомендуемая доза – 0,5 мл (10 капель).

У детей в возрасте младше 6 лет (масса тела которых составляет менее 22 кг):

Рекомендуется использование следующей дозы (только при условии медицинского наблюдения): около 25 мкг ипратропия бромида и 50 мкг фенотерола гидробромида на кг массы тела (на одну дозу) – до 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 1,5 мл. Лечение следует обычно начинать с наименьшей рекомендуемой дозы. Рекомендуемая доза должна разводиться физиологическим раствором до конечного объема, составляющего 3–4 мл, и применяться (полностью) с помощью небулайзера.

Раствор Беродуала для ингаляций не должен разводиться дистиллированной водой. Разведение раствора должно осуществляться каждый раз перед применением; остатки разведенного раствора следует уничтожить. Дозирование может зависеть от метода ингаляции и вида небулайзера. Длительность ингаляции может контролироваться по расходуванному разведенного объема.

При необходимости многократных ингаляций интервал между ними должен составлять не менее 4 ч.

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



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, хрониче-
скую обструктивную болезнь
легких (ХОБЛ), либо их сочета-
ние у одного больного

**Безопасный клинический
профиль** за счет снижения
дозы симпатомиметика

Включен
в федеральный
перечень ОНЛС

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

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 411 7801
Факс: +7 (495) 411 7802
С вопросами и предложениями обращаться по адресу:
119049, РФ, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1

 **Boehringer
Ingelheim**

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 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.

Беродуал можно использовать и в виде раствора для небулайзера. Абсолютным показанием для небулайзерной терапии является невозможность доставки препарата в дыхательные пути никаким другим ингаляционным устройством. Рекомендованную дозу Беродуала 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 бронхиальной астмы 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 $ОФВ_1 < 1$ 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].

Многолетнее применение Беродуала Н показало его высокую эффективность и безопасность в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Побочные эффекты крайне незначительны и возникают в основном при передозировке, при этом даже в избыточно высоких дозах не отмечается кардиотоксических реакций. 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., Яковлев В.Н. Бронхиальная астма. Очерки клинической пульмонологии. М.: 1998: 87–143.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология, 1996; Приложение 166.
3. Гершвин М.Э. Бронхиальная астма. Пер с англ. М.: Медицина, 1984. 464.
4. Кокосов А.Н. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение болезней органов дыхания. Мир медицины. СПб.: 1999; 256.
5. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: 1995; 336.
6. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. Библиотека врача общей практики. СПб.: Мед информ агенство, 1996; 2: 464.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар, 1997; I–II: 432, 400.
8. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы. РМЖ. 2000; 8 (4): 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.
10. Авдеев С.Н. Новая бесфреоновая технология ингаляционной терапии. Consilium Medicum. 2005; 7: 1. Пульмонология, 27–30.
11. Шмелев Е.И. Бесфреоновые жидкостные ингаляторы в лечении обструктивных заболеваний легких. РМЖ. 2002; 23: 1063–1065.
12. Maesen F.P., Greefhorst 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.
13. 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.
14. 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.
15. Agertoft L., Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med. 2000; 343: 1064–9.
16. Ankerst J., Persson G., Weibull E. A high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler was well tolerated by asthmatic patients. Eur Respir J. 2000; 16 (Suppl 31): 33.
17. Rodrigo C., Rodrigo G. How often should beta-agonists be administered? Chest. 1998; 113: 1427–8.
18. Shrewsbury S. et al. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ. 2000; 320: 1368–73.
19. High-dose inhaled versus intravenous salbutamol combined with theophylline in severe acute asthma. Swedish Society of Chest Medicine. Eur. Respir. J. 1990; 3: 163–70.
20. The British Guidelines on Asthma Management: 1995 review and position statement. Thorax. 1997; 52: Suppl. I: 1.
21. KKsner 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.
22. 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.