

Особенности применения Беродуала у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких

О.И.Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Рассматриваются особенности бронхообструктивного синдрома различной этиологии у детей. С целью повышения лечебного эффекта для купирования бронхообструктивного синдрома целесообразно применять бронхолитик комбинированного типа действия – Беродуал.

Ключевые слова: заболевания легких, бронхообструктивный синдром, дети.

Special features of combination of ipratropium bromide and fenoterol use in children with chronic nonspecific lung diseases

O.I.Simonova

Scientific Centre of Children Health of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Features of broncho-obstructive syndrome with different aetiology in childrens are considered. Suitability of use of combined bronchial spasmolytic medications such as Berodual for increasing treatment effect is stressed.

Key words: lung diseases, broncho-obstructive syndrome, children.

Болезни органов дыхания остаются одной из самых важных проблем практической медицины у взрослых и детей. В педиатрии болезни органов дыхания до настоящего времени занимают лидирующее место, составляя более половины всех детских болезней. Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) составляют целую группу многообразных форм патологии легких, но объединяющим фактором для всех являются: мукостаз и бронхообструктивный синдром, которые лежат в основе патогенеза этих заболеваний. К ним относятся: муковисцидоз, врожденные пороки развития бронхов и легких (синдром Вильямса–Кэмпбелла, Зиверта–Картагенера, первичная цилиарная дискинезия), хронические бронхолегочные процессы на фоне иммунодефицитных состояний и др.

Для устранения мукостаза применяются различные мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид, карбоцистеин, ферменты – дорназа альфа), по индивидуальным схемам, в обя-

зательном сочетании с кинезитерапией (дренаж бронхиального дерева, дыхательные упражнения).

Бронхообструктивный синдром (БОС) – это клинический симптомокомплекс, наблюдаемый у больных с генерализованным нарушением проходимости бронхиальных путей. Ведущее проявление его – экспираторная одышка и приступы удушья. Бронхиальная обструкция способствует рецидивирующему течению инфекционного и воспалительного процесса, является основой для его прогрессирования и распространения. Ей придается ведущее значение в развитии эмфиземы, бронхоэктазий, пневмосклероза. Восстановление бронхиальной проходимости составляет одну из главных задач лечения и реабилитации больных. При этом необходимо учитывать возможность преобладания различных патогенетических механизмов в формировании бронхиальной обструкции и их сочетаний.

Механизмы нарушений, которые отмечаются при БОС различной этиологии, можно разделить на две группы.

Первая группа – обратимые: 1) воспалительный отек и инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек; 2) нарушения мукоцилиарного транспорта, обтурация просвета бронхов вязким секретом; 3) бронхоспазм.

Вторая группа – необратимые: 1) фибропластические изменения стенок бронхов; 2) стеноз, деформация и облитерация просвета бронхов; 3) экспираторный коллапс бронхов, наличие эмфиземы легких.

У детей термин «бронхообструктивный синдром» при воспалительных заболеваниях органов дыхания используется довольно часто. БОС при ХНЗЛ у детей всегда имеет смешанный генез, сложный механизм развития бронхиальной обструкции и свои отличительные особенности, создавая серьезные проблемы в проведении его дифференциальной диагностики и терапии.

К развитию БОС у детей с ХНЗЛ приводят следующие причины: стойкие морфологические изменения в легких (деформация бронхов, бронхомаляция); хроническое воспаление, вызванное бактериальной флорой; мукостаз (увеличение и застой слизи в бронхиальном дереве, повышение ее вязкости); воспалительные изменения стенок бронхов (отек, клеточная инфильтрация). Другие причины – рефлекторные и аллергические механизмы – это бронхоспазм, особенно у детей с сопутствующей бронхиальной астмой или различными проявлениями аллергии (дерматит, ринит, пищевая и лекарственная аллергия) – до 50%. Имеются данные о связи БОС с выделяемой из мокроты патогенной микрофлорой, например с *Moraxella catarrhalis*, грибами *Candida* (до 80%).

Клинически бронхиальная обструкция проявляется в следующих симптомах: удлинение фазы выдоха при спокойном и особенно при форсированном дыхании; свистящие хрипы на выдохе, которые хорошо слышны при форсированном дыхании и в положении лежа; симптомы обструктивной эмфиземы легких. Обструктивный синдром при хроническом бронхите у детей имеет свои особенности клинических проявлений. Одышка в покое бывает менее выраженной, нет характерных приступов затрудненного дыхания, удушья, при использовании бронходилататоров эффект наступает медленно. У детей с муковисцидозом бронхообструктивный синдром может быть в 5–15% случаев обусловлен бронхолегочным аспергиллезом,

Сведения об авторе:

Симонова Ольга Игоревна – д.м.н., зав. Отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН

который проявляется в типичных приступах затрудненного дыхания со спастическим кашлем.

Нельзя забывать, что часто масками БОС могут быть болезни и состояния не связанные с органами дыхания, например, гастроэзофагальный рефлюкс, неврологические расстройства с бульбарными нарушениями, миокардиты, патология сосудов сердца, опухоли, диафрагмальная грыжа. БОС является практически единственным симптомом при инородном теле бронха. И, конечно, в первую очередь необходимо проводить дифференциальную диагностику с бронхиальной астмой.

Бронхиальная обструкция при ХНЗЛ часто принимает хроническое течение, усиливаясь при обострении основного заболевания. Поэтому терапия этих болезней всегда имеет комплексный характер: 1) медикаментозная терапия – антибактериальные, муколитические, бронхорасширяющие препараты и 2) немедикаментозная часть – кинезитерапия (дренаж бронхиального дерева, дыхательная гимнастика).

Поэтому для устранения БОС применяются бронхорасширяющие препараты. Поскольку при ХНЗЛ БОС имеет комплексный характер, бронхолитический препарат должен иметь также комбинированное действие. С этой целью Беродуал зарекомендовал себя как высокоэффективный бронхолитик, который можно с успехом применять для лечения БОС у пациентов с различными заболеваниями органов дыхания. Основными показаниями для назначения Беродуала (как следует из инструкции по применению препарата) являются профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом: бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хронический бронхит. Однако обусловленное воспалением нарушение проходимости дыхательных путей наблюдается не только при этих широко распространенных болезнях. БОС, обусловленный параспецифическим воспалением, возникает при остром бронхите, бронхолите, пневмонии, активном туберкулезе легких и его остаточных изменениях, экзогенном аллергическом альвеолите и идиопатическом фиброзирующем альвеолите, легочных эозинофилиях, саркоидозе органов дыхания. Изучению особенностей БОС при перечисленных заболеваниях уделяют незаслуженно мало внимания, а на практике вопрос о необходимости бронхорасширяющей терапии возникает только в случаях резко выраженных нарушений, приводящих к дыхательной недостаточности. Практика показала, что Беродуал мог бы найти применение для лечения БОС, выявляемого при многих заболеваниях органов дыхания, не включенных в список показаний к назначению препарата.

Почему препарат Беродуал так широко используется сегодня в практике педиатра? В нашей стране, например, опыт применения Беродуала имеет более чем 20-летнюю историю. Этому есть серьезное объяснение и научно-практические доказательства.

Беродуал (Berodual) является комбинированным лекарственным средством бронхолитического действия, в состав которого входят β_2 -адреномиметик: фенотерол и антихолинергическое средство: ипратропия бромид, которые дополняют бронхорасширяющее действие друг друга.

Идея создания комбинированного бронхолитика, два компонента которого оказывали бы действие на различные механизмы бронхоспазма, оказалась удачной, и Беродуал уже более четверти века широко используется во многих странах как одно из самых эффективных бронхорасширяющих средств.

При введении ипратропия бромида, обладающего антихолинергическим действием, холинергические рецепторы блокируются, тонус бронхов снижается, уменьшается гиперсекреция, возникает рефлекторная бронхоконстрикция под влиянием медиаторов блуждающего нерва. Бронхиальный тонус определяется преимущественно парасимпатической холинергической иннервацией, обуславливает рефлекторную бронхоконстрикцию, бронхиальную гиперреактивность. Нейротрансмиттер ацетилхолин, освобождающийся в нервных окончаниях через холинергические рецепторы, приводит к сокращению гладкой мускулатуры, увеличению секреции подслизистых желез, вызывает бронхоконстрикцию. При ингаляционном введении препарат вызывает бронходилатацию, которая обусловлена, главным образом, локальным, а не системным антихолинергическим действием. Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

β_2 -Агонист (фенотерол) вызывает стимуляцию β -рецепторов гладкомышечных клеток (мускулатура бронхов и сосудов) и быструю дилатацию. Гладкую мускулатуру бронхов фенотерол расслабляет, устраняя или предупреждая развитие бронхоспазма. Причиной бронхоспазма может быть воздействие гистамина, метахолина, холодного воздуха, инородных тел и различных аллергенов. Препарат также ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Кроме того, высокие дозы фенотерола усиливают мукоцилиарный транспорт. Фенотерол также проявляет свойства стимулятора дыхания.

При совместном применении фенотерола и ипратропия бромида бронхолитический эффект достигается за счет сочетанного воздействия на различные точки приложения и патогенетические механизмы. Фенотерол обеспечивает быструю (3–5 мин) бронходилатацию путем стимуляции β_2 -адренорецепторов, расположенных преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей. Ипратропия бромид оказывает действие на М-холинорецепторы в проксимальных отделах бронхиального дерева, его эффект наступает примерно через 30 мин после ингаляции. Сочетание этих двух препаратов обеспечивает взаимное усиление и большую широту терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом (БОС).

Важно подчеркнуть: Беродуал дает возможность добиться терапевтического эффекта с использованием более низкой дозы β_2 -агониста, что позволяет избежать нежелательных эффектов, в частности, развития тахифилаксии.

При ингаляционном пути введения препарата концентрация в плазме крови в 500–1000 раз ниже, чем после введения эквивалентных доз препарата внутрь, поэтому лечебный эффект наступает быстро. Это свойство Беродуала бесценно в экстренных случаях, в экстремальных ситуациях, в неотложной помощи, при развитии БОС на фоне различных причин.

Беродуал имеет несколько лекарственных форм, что делает его более удобным в применении, особенно это важно для педиатров, когда дозировка действующего вещества должна проводиться точно, в зависимости от возраста и массы тела ребенка. Частой ошибкой является назначение Беродуала так называемое «на глазок», что абсолютно недопустимо.

В соответствии с изменившимися экологическими требованиями 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 фреонсодержащего и бесфреонового ДАИ Беродуала не выявили существенных различий в их эффективности и переносимости. К тому же бесфреоновые ДАИ не оказывают охлаждающего действия на слизистую оболочку дыхательных путей, которое было свойственно фреонсодержащим ингаляторам.

Беродуал Н – одна доза состоит из 50 мкг фенотерола гидробромида и 20 мкг ипратропия бромида (атровента). Прочие ингредиенты: пропеллент – 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a), лимонная кислота безводная, этанол, вода дистиллированная. 10 мл (200 доз) в баллонах аэрозольных металлических с клапаном дозирующего действия. Детям старше 6 лет назначают 2 ингаляционные дозы. Если в течение 5 мин не наступает облегчения дыхания, можно назначить еще 2 ингаляционные дозы. Пациент (или его родители) должен быть информирован, что если эффект отсутствует после 4 ингаляционных доз и требуются дополнительные ингаляции, следует немедленно обратиться к врачу. Опыт клинического применения препарата у детей в возрасте до 6 лет отсутствует.

При назначении дозированного аэрозоля обязательно следует использовать спейсер (индивидуальная пластмассовая камера, объемом в среднем 100–200 мл), облегчающий полную доставку дозы препарата и не требующий сложной координации подачи препарата с актом дыхания и обеспечивающий более равномерное и глубокое распределение в легких. Форма спейсера не имеет значения. Главное, чтобы он имел два клапана: клапан вдоха и клапан на выдохе. На каждую дозу полагается сделать 4 вдоха. Например, если назначено 2 дозы препарата одномоментно, то нужно сделать следующее: впрыснуть 1 дозу в спейсер и сделать 4 дыхательных

маневра, т.е. 4 медленных и глубоких вдоха. Затем впрыснуть вторую дозу – и снова сделать 4 вдоха и т.д. В среднем это занимает 1–2 мин. Выполнение правильного приема лекарства в виде дозированного аэрозоля является залогом его эффективности!

Специальная лекарственная форма Беродуала для небулайзерной терапии выпускается во флаконах по 20 мл в виде раствора. В 1 мл раствора (это 20 капель) содержится 500 мкг фенотерола и 250 мкг ипратропия бромида. 1 капля раствора содержит 0,025 мг фенотерола и 0,0125 мг ипратропия бромида. Именно эта лекарственная форма считается наиболее эффективной. С помощью глубокого дыхания аэрозоль с Беродуалом достигает самых дистальных дыхательных путей, равномерно распределяясь по всему легкому. Практически вся лечебная доза попадает в бронхиолы, не оставаясь в ротовой полости.

У детей в возрасте до 6 лет (масса тела до 22 кг) суточная доза составляет 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в день под наблюдением врача (таблица). Дозу можно рассчитать на кг массы ребенка: 50 мкг фенотерола гидробромида на 1 кг массы и 25 мкг ипратропия бромида. Доза не должна превышать 0,5 мл (10 капель) на прием, что соответствует 0,25 мг фенотерола гидробромида и 0,125 мг ипратропия бромида, до 3 раз в день.

Для детей в возрасте от 6 до 14 лет (масса тела от 22 до 44 кг) Беродуал назначается от 0,5 до 1 мл (10–20 кап) до 3–4 раз/сут (в зависимости от клинической ситуации).

Введение препарата в виде аэрозоля через небулайзер является более целесообразным, что обеспечивает лучшее проникновение лекарства в периферические отделы легких у больных с гиперсекрецией в трахеобронхиальном дереве. Особенно это важно для детей, которые не могут выполнять правильный респираторный маневр через спейсер (например, дети младшего возраста – от 5–6 лет или из-

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 вентиляции 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 вентиляции 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 расходу 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.

Рекомендуемые дозы раствора Беродуала для небулайзерной терапии у детей при бронхообструктивном синдроме		
Возраст	Дозы Беродуала	
	обострение	курсовое / длительное лечение БА и бронхита
Дети до 6 лет (масса тела до 22 кг)	По 1 мл (2 капли) на 1 кг массы тела, но не более 0,5 мл (10 капель) на одну ингаляцию до 3 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 1,5 мл	По 1 мл (2 капли) на 1 кг массы тела, но не более 0,5 мл (10 капель) на одну ингаляцию до 3 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 1,5 мл
Дети 6–12 лет	0,5–1 мл (10–20 капель) до 4 раз в сутки. Максимальная доза – 3 мл (60 капель) в сутки	0,5–1 мл (10–20 капель) до 4 раз в сутки
Дети старше 12 лет и взрослые	1 мл (20 капель) – 2,5 мл (50 капель) на прием. Максимальная доза 4 мл (80 капель) в сутки	1–2 мл (20–40 капель) до 4 раз в сутки

за тяжелого общего состояния больного). Ингаляцию Беродуала в виде раствора следует проводить с помощью небулайзера. Для Беродуала разрешены ингаляторы компрессионного типа или ультразвуковые. Размер аэрозольных частиц, создаваемых в небулайзере должен составлять в среднем 4,5 мкм, а воздушный поток от 4 л/мин. В небулайзерах раствор бронходилататора превращается в аэрозоль, который подается вместе с воздухом или кислородом через мундштук или лицевую маску. В этом случае осуществляется более глубокое проникновение бронходилататора в бронхи, и нет необходимости синхронизации дыхания с подачей препарата, что особенно важно в терапии у детей.

Обычно лечение следует начинать с минимальной рекомендованной дозы. Рекомендованная доза препарата разводится в физиологическом растворе (0,9% раствор NaCl) до общего объема в среднем – 2 мл (для одной ингаляции необходимо взять дозу Беродуала в каплях и добавить физиологический раствор не более 1–2 мл). Время проведения ингаляции обычно составляет 3–5 мин, пока раствор не будет израсходован полностью. Беродуал нельзя разбавлять дистиллированной водой (это может спровоцировать дополнительный бронхоспазм). При необходимости, ингаляции можно проводить многократно с интервалами не менее 4–6 ч. Интервал ингаляций должен составлять не менее 2 ч.

Применение ингаляций более 3–4 раз в сутки может быть опасным не только из-за токсичности, сколько из-за возможной неэффективности. Наличие системных эффектов при использовании высоких доз ипратропия бромида не доказано.

Гиперчувствительность к препарату может служить противопоказанием к его применению. Описаны некоторые побочные действия препарата: тремор, гипотензия, ощущения сердцебиения, аритмия, тахикардия, вентилиционно-перфузионный дисбаланс, сухость во рту, нарушения аккомодации (при попадании в глаза), которые устраняются при его отмене.

Важное значение имеет при этом необратимость, частичная обратимость или полная обратимость бронхиальной обструкции. Проведение тестов с ингаляционными бронходилататорами решает вопрос об обратимости выявленной обструкции дыхательных путей. Эти тесты широко используются как у детей с бронхиальной астмой, так и при хронической неспецифической патологии легких. Более половины детей с хронической пневмонией и клиническим синдромом бронхиальной обструкции дают достоверный прирост величины ОФВ₁ на ингаляцию бронхолитика. В педиатрической практике предлагается прирост ОФВ₁ на 12% и более, по сравнению с исходным значением, оценивать как положительный ответ на ингаляцию бронхолитика. Однако у детей прирост в 12% может равняться 120, и 250, и 360 мл. Поэтому предлагается проводить оценку ответа на ингаляцию бронхолитика по абсолютному приросту величины ОФВ₁. Поэтому прирост показателя ОФВ₁ на 190 мл и более можно

оценивать как положительный ответ на ингаляцию бронходилататора. В некоторых случаях при наличии минимальных нарушений бронхиальной проходимости все показатели после ингаляции бронхолитика достигают границ нормы, а прирост ОФВ₁ составляет менее 190 мл. Тогда при условии налаженного сотрудничества пациента и врача, а также удовлетворительной воспроизводимости кривой поток – объем при исходном исследовании такой тест можно оценить как положительный.

При хронических бронхитах с бронхообструктивным синдромом бронхолитики (например, β_2 -агонисты) начали применять относительно недавно, уделяя особое внимание разработке показаний к применению и оценке эффективности ингаляционных бронхолитиков, которые широко используются при бронхиальной астме. Лечение обструктивного синдрома при ХНЗЛ у детей проводится бронхорасширяющими препаратами по общим правилам лечения астмы. Собственный практический опыт показывает, что в комплексном лечении эти препараты повышают эффективность терапии (отмечается положительная клинико-функциональная динамика).

Препарат хорошо переносится детьми при правильном выборе лекарственной формы Беродуала и точному расчету суточной дозы. Беродуал обычно не имеет побочных реакций, даже в случае длительного его применения в составе базисной терапии хронического бронхита.

Для оценки эффективности применения препарата у больных с бронхообструктивным синдромом рекомендуются следующие критерии:

1. Субъективная оценка состояния: уменьшение одышки, прекращение приступов удушья, улучшение общего самочувствия.
2. Объективная оценка состояния: результаты физического обследования (число дыхания в минуту, частота пульса в минуту, аускультативная картина в легких), положительная динамика показателей функции внешнего дыхания, характеризующих бронхиальную проходимость.
3. Сокращение сроков пребывания в стационаре.
4. Достижение длительной устойчивой ремиссии.

Таким образом, Беродуал является эффективным бронхорасширяющим средством лечения бронхообструктивного синдрома различной этиологии у детей. Патогенез развития бронхообструктивного синдрома сложный, поэтому целесообразно применять для его купирования бронхолитик комбинированного типа действия – Беродуал, для повышения лечебного эффекта. Эффективность препарата повышается при использовании лекарственной формы Беродуала в виде раствора для ингаляций через небулайзер.

Литература

1. Симонова О.И. Ингаляционная терапия: от чего зависит ее эффективность? Вопросы современной педиатрии. 2008; 4:126–131.
2. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания. Учебное пособие. М.: Медицина. 2006; 304.