

Комбинированная бронхолитическая терапия бронхиальной астмы у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

К.А.Зыков, О.Ю.Агапова

Лаборатория пульмонологии НИМСИ МГМСУ

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое при неэффективном лечении может значительно снижать качество и продолжительность жизни пациентов, приводить к госпитализации и в ряде случаев быть причиной смерти. В мире около 300 млн больных БА, распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [7]. Имеются сведения, что в некоторых странах произошла стабилизация уровня заболеваемости БА, в то время как в других странах распространенность БА продолжает увеличиваться. По оценкам ВОЗ, ежегодно БА обуславливает потерю 15 млн так называемых DALY (Disability Adjusted Life Year – «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»), что составляет 1% от общего всемирного ущерба от болезней [8]. Получение сопоставимых данных по разным странам затруднено из-за существенных различий медицинской статистики и особенностей проведения эпидемиологических исследований. По словам академика РАМН, профессора А.Г.Чучалина, на 2010 г. в России общее число больных астмой превышает 6 млн человек. При этом ежегодно регистрируется до 120 тыс. новых случаев заболевания.

Коморбидность

В настоящее время растет удельный вес больных БА, которые имеют коморбидную патологию. Сопутствующие заболевания оказывают заметное влияние на состояние больных, утяжеляя клинические проявления БА. Сочетание БА и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), имеющее довольно большую распространенность, приводит к значительному отягощению течения обеих патологий [11]. Часто встречается сочетание БА и артериальной гипертензии. Так, гипертоническая болезнь у лиц, страдающих БА, по данным ряда авторов, выявляется в 30% случаев [9]. Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) оказывает негативное влияние на внутрилегочную гемодинамику и бронхиальную проходимость. Все чаще встречается в повседневной клинической практике и сочетание БА и ишемической болезни сердца (ИБС), что обусловлено как повышением заболеваемости ИБС и БА, так и увеличением гериатрической популяции больных, у которых подобное сочетание весьма распространено.

Патогенез коморбидности

Возможно, что частое сочетание ССЗ и БА обусловлено не только высокой распространенностью этих заболеваний, но и некоторыми общими патогенетическими звеньями, так как в настоящее время признана важная роль воспалительных механизмов в развитии не только БА, но и многих ССЗ, в том числе атеросклероза, сердечной недостаточности различной этиологии, нарушений ритма сердца [4, 5]. Много общего и среди predisposing факторов развития бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологии

(например, курение). Также в последнее время большое внимание стало уделяться такому экологическому фактору, как загрязнение воздуха. Этот аспект хорошо известен пульмонологам, а не так давно было продемонстрировано, что существует прямая корреляция между процентным содержанием альвеолярных макрофагов, фагоцитировавших частицы из загрязненного воздуха, и объемом атеросклеротических поражений [2]. Этот факт не вызывает удивления, так как именно моноцитарно-макрофагальное звено иммунной системы в значительной степени участвует в формировании воспалительного каскада как при БА, так и при ИБС.

Вполне возможно, что основную роль играет даже не тип воспалительного процесса (Th1 или Th2), а выраженность и длительность его течения. Так, ранее полагали, что БА, являясь типичным примером Th2-воспалительного процесса, редко сочетается с Th1-заболеваниями, к числу которых относят гранулематозные поражения. В последнее время эта точка зрения претерпела значительные изменения. Исследователи, изучающие воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), отметили у пациентов с этими заболеваниями повышение частоты встречаемости и астмы, и ИБС, предполагая, что причиной данного феномена является повышенный общий воспалительный фон у данной категории больных [3]. Таким образом, связь между бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологией существует на уровне predisposing факторов и многих звеньев патогенеза.

Лечение сочетанной патологии

В практике остро стоит вопрос о лечении пациентов с сочетанием сердечно-сосудистой патологии и БА, так как кардиотропные и противоастматические препараты в ряде случаев утяжеляют течение коморбидной патологии. Хорошо известно, что β-адреноблокаторы, особенно неселективные, применяющиеся при АГ, при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, нарушениях ритма, при БА, часто приводят к развитию бронхоспазма. Так, было показано, что только 50% пациентов с БА переносили прием карведилола (при этом переносимость карведилола пациентами с хронической обструктивной болезнью легких – ХОБЛ была значимо лучше) [16]. Поэтому, несмотря на то что β-блокаторы продемонстрировали эффективность при лечении острого коронарного синдрома у пациентов с астмой и было отмечено снижение госпитальной смертности пациентов с острым коронарным синдромом и астмой, получавших высокоселективные β-блокаторы в течение 24 ч от поступления в стационар [17], в настоящее время при БА назначение β-блокаторов нежелательно в связи с возможностью развития бронхоспазма [7]. Именно поэтому в последних Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ расширена глава об особенностях назначения кардиотропной терапии пациентам с сочетанной бронхообструктивной патологией [18].

Не меньшую проблему для практических докторов, чем назначение кардиотропной терапии пациентам с БА, представляет назначение бронхолитической терапии у больных БА и сопутствующими ССЗ.

В настоящее время БА рассматривают как «хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей с участием многих клеток воспаления. Хроническое воспаление ассоциировано с гиперреактивностью воздухоносных путей, которая ведет к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, чувства стеснения в грудной клетке и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но вариабельной бронхообструкцией, которая часто обратима либо спонтанно, либо под влиянием терапии» [7].

Таким образом, ведущим механизмом развития изменений при БА является процесс персистирующего воспаления в бронхиальном дереве, поэтому основные усилия должны быть направлены на подавление этого воспалительного процесса. Так как данное воспаление при БА носит преимущественно эозинофильный характер, то и наибольшим противовоспалительным потенциалом обладают глюкокортикостероиды [7]. При правильном назначении ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) при БА снижают частоту инфаркта миокарда: при легком течении БА относительный риск – ОР 0,78 (95% доверительный интервал – ДИ 0,41–1,51), а при более тяжелых формах – ОР 0,19 (95% ДИ 0,04–0,97). Это положительное действие связывают с уменьшением гипоксемии при обострениях БА, а также уменьшением побочного действия бронходилататоров при снижении потребности в них [23].

Терапия БА

Все препараты для лечения БА можно разделить на две группы – препараты для базисной (противовоспалительной) терапии и препараты-«спасатели» для купирования симптомов заболевания, принимаемые по требованию.

По современным представлениям в соответствии со степенью тяжести БА назначается только инициальная терапия. В дальнейшем коррекция терапии основывается на степени контроля заболевания. Назначают препараты базисной терапии в зависимости от степени лечения БА (см. таблицу).

При этом на всех ступенях терапии пациенты используют бронхолитические препараты для купирования бронхоспазма. К таким быстродействующим препаратам, применяемым в России, относят:

- ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (БАКД) – сальбутамол, фенотерол;
- ингаляционные антихолинергические препараты – ипратропий;
- короткодействующий теофиллин;
- короткодействующие пероральные β_2 -агонисты.

β -Агонисты длительного действия

Отдельно необходимо упомянуть формотерол. Являясь β -агонистом длительного действия (БАДД), он

также имеет и быстрый бронходилатационный эффект. При этом необходимо помнить, что БАДД (сальметерол и формотерол) повышают смертность и количество тяжелых и жизнеугрожающих обострений, связанных с БА. Поэтому БАДД не применяют в качестве монотерапии астмы (только с ИГКС) и эти препараты не являются опцией в качестве дополнительной терапии ни на каком этапе лечения астмы без сопутствующего назначения ИГКС [7]. Полагают, что применение БАДД в сочетании с ИГКС снижает эти отрицательные эффекты. Использование фиксированной комбинации формотерола и будесонида для базисной терапии и для облегчения симптомов (по потребности) получило название SMART-терапии. Такой подход в ряде исследований продемонстрировал возможность снижения риска развития обострений БА, потребности в приеме системных ГКС по сравнению с использованием установленных врачом фиксированных поддерживающих доз ИГКС. Для окончательного суждения об эффективности данного подхода по сравнению со стандартными назначениями врача адекватных фиксированных доз ИГКС и БАДД необходимы дополнительные исследования, учитывая методологические недостатки предыдущих работ [20]. Однако уже понятно, что SMART-терапия не предоставляет решения всех проблем, так как обеспечивает контроль БА только в 17,1% случаев, а снижение доз ИГКС по сравнению со стандартным подходом при длительной терапии (1 год) приводит к значимому повышению количества эозинофилов в мокроте и бронхиальных биопсиях, что требует дальнейших исследований [22].

Какие же препараты для купирования бронхоспазма при БА предпочесть у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией?

Пероральные β_2 -агонисты

Пероральные β_2 -агонисты таковыми быть не могут, так как в настоящее время не подлежат сомнению, что предпочтительный путь введения препаратов – ингаляционный. Также ранее было показано, что в стандартных дозировках пероральные β_2 -агонисты имеют большее количество побочных эффектов, чем ингаляционные препараты [7].

Короткодействующий теофиллин

В практической деятельности достаточно часто для быстрой бронходилатации применяют короткодействующий теофиллин. Оправдано ли это? При метаанализе данных 343 пациентов с обострением БА в 6 из 7 исследований не отмечено какого-либо улучшения по сравнению со стандартной терапией при добавлении аминофиллина [24]. При этом зафиксировано большое количество побочных эффектов. Связано это с тем, что на метаболизм теофиллина влияют многие факторы (прием сопутствующих препаратов, особенности питания и т.д.), что делает подбор адекватной дозировки крайне сложным. Также при назначении теофилли-

Базисная терапия БА

Степень	Базисная терапия	Возможные изменения базисной терапии
1	Нет необходимости	
2	ИГКС в низкой дозировке	Антагонисты ЛТ-рецепторов
3	ИГКС в низкой дозировке + БАДД	ИГКС в средней или высокой дозировке, или ИГКС в низкой дозировке + антагонисты ЛТ-рецепторов, или ИГКС в низкой дозировке + SR-теофиллины
4	ИГКС в средней (высокой) дозировке + БАДД	Антагонисты ЛТ-рецепторов, SR-теофиллины (в плюс к базисной терапии)
5	Степень 4 + ГКС per os (наименьшая доза)	Анти-IgE

Примечание. ЛТ – лейкотриеновый.

нов желательно проводить мониторинг уровня препарата в крови, что в практических условиях представляется малоосуществимым. Отдельно следует отметить кардиотоксичность препарата при повышении концентрации в сыворотке крови. Терапевтический диапазон концентраций в сыворотке крови теофиллина очень узок и составляет 10–20 мкг/мл, в то время как кардиотоксические эффекты проявляются уже при повышении концентрации более 25 мкг/мл. Все эти факторы в настоящее время ограничивают применение теофиллина в лечении ХОБЛ. А у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией применять данные препараты необходимо с еще большей осторожностью.

БАКД

Не подлежит сомнению, что наибольшей эффективностью, как препараты-«спасатели», обладают БАКД (сальбутамол, фенотерол). Основное их действие заключается в расслаблении гладких мышц, улучшении мукоцилиарного клиренса, уменьшении сосудистой проницаемости. При этом их применение у пациентов с сердечно-сосудистой патологией может приводить к повышению частоты сердечных сокращений, снижению содержания калия, увеличению риска инфаркта миокарда, аритмий и т.д. [25]. Таким образом, при БА на фоне ССЗ необходимо использовать минимальные дозировки β_2 -агонистов. Повышение потребности в этих препаратах в течение нескольких дней может свидетельствовать о недостаточности базисной терапии и являться причиной ее коррекции.

Короткодействующие М-холинолитические препараты

Короткодействующие М-холинолитические препараты (ипратропиум) снижают бронхоконстрикцию, блокируя вагусные влияния, уменьшают рефлекторный бронхоспазм и гиперпродукцию бронхиального секрета. Применение антихолинэргиков у пациентов со стабильной БА остается дискуссионным. Показано, что эффекты ипратропиума у этих больных дают небольшой прирост функциональных показателей по сравнению с плацебо, при этом не совсем ясно, будет ли сохраняться данный прирост на фоне приема β -агонистов. Работы по данному вопросу дают разноречивые результаты, поэтому необходимы качественно организованные исследования для формирования окончательного суждения. При этом указывается, что у определенной группы пациентов добавление ипратропиума к β -агонисту или использование фиксированной их комбинации дает положительные результаты и требуется охарактеризовать этих пациентов, описать фенотип их заболевания для целевого назначения данных препаратов. [26]. При обострениях БА применение ипратропиума в дополнение к β -агонистам не вызывает вопросов, так как комбинация небулизационных БАКД с ипратропиумом предоставляет большую бронходилатацию, чем каждый из препаратов по отдельности (уровень доказательности В) снижает частоту госпитализаций (А) и улучшает функциональные показатели (В) [7]. Необходимо учитывать, что эффективность высоких доз сальбутамола была достоверно снижена у пациентов, принимающих БАДД, т.е. высокие дозы сальбутамола не позволяют преодолеть развившуюся толерантность к действию β -агонистов. При этом эффективность ингаляций ипратропиума не изменялась, что позволяет рекомендовать применение препаратов, содержащих ипратропиум (Атровент и Беродуал), для лечения обострений БА у пациентов, принимающих БАДД [28]. В каких еще ситуациях добавление ипратропиума к β -агонистам может быть целесообразным? Это курящие пациенты с БА, при астме физического усилия, психогенном бронхоспазме,

вирусных обострениях БА и т.д. Необходимо учитывать, что, так же как и β -агонисты, ипратропиум имеет побочные эффекты, которые могут ухудшить состояние пациентов с ССЗ [27].

При том, что и у β -агонистов и холинолитиков отмечаются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, надо отметить, что применение бронхолитиков в виде растворов для небулайзера с учетом возраста пациентов и сопутствующей патологии, по данным ряда авторов, не приводило к развитию значимых кардиотоксических эффектов [1].

Эффективность терапии

Таким образом, бронхолитическая терапия БА у пациентов с ССЗ сопряжена со значительными трудностями. Все имеющиеся бронхолитики в разной степени обладают побочными эффектами. При этом отсутствие адекватной терапии бронхообструкции может приводить из-за гипоксии к утяжелению ССЗ. Какой выход из данной ситуации? Задача врача – назначать минимальные эффективные дозы препаратов. Минимизировать эти дозировки можно, используя бронхолитики с различным механизмом действия и различными точками приложения (β -агонисты и М-холинолитики).

В настоящее время становится очевидным, что БА не является гомогенным заболеванием. Имеются значительные отличия в патогенезе БА при наличии коморбидных состояний, факторов внешней среды, особенностей организма. Это влияет на назначаемую терапию и естественную историю развития заболевания, формируя фенотипы БА. По сути дела, необходимы исследования, подобные проекту ECLIPSE при ХОБЛ, которые охарактеризовали бы фенотипы БА и дали возможность разработки индивидуальных подходов к терапии данной патологии. Ведь даже иммуноглобулин (Ig) Е-зависимые заболевания, к которым иногда относили и все варианты БА, не являются всего лишь различными проявлениями одного патогенетического процесса. Для фенотипирования IgE-зависимой патологии и разработки новых подходов к индивидуальной терапии пациентов началось исследование MeDALL, в котором участвуют ведущие специалисты в данной области [21]. Вполне возможно, что БА на фоне ССЗ представляет собой также отдельный фенотип, требующий разработки специфических подходов к терапии.

Одним из важных компонентов формирования фенотипа БА при ССЗ является курение, которое во многом формирует особенности воспалительного процесса в бронхиальном дереве. На этот аспект необходимо обращать внимание при назначении бронхолитических препаратов. Как известно, в России курение является самой распространенной вредной привычкой – по данным пресс-релиза Роспотребнадзора на 2007 г. курили 65% мужчин и около 30% женщин. Большое количество пациентов с БА и ССЗ продолжают курить. Таким образом, перед практическими докторами встает вопрос о необходимости формирования особого подхода к бронхолитической терапии у данных пациентов, ведь, как известно, у курящих пациентов с БА большое значение имеет холинэргический компонент. В рамках недавно проведенного нерандомизированного исследования проводилось определение бронходилатационного ответа на сальбутамол и ипратропиум у курящих и некурящих больных БА. Были включены 96 пациентов (48 курящих, 48 некурящих), которые получали сальбутамол, и после достижения максимального бронходилатационного эффекта назначался ипратропиум. На следующий день препараты менялись местами. Увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) после применения сальбутамола у некурящих пациентов было $67,04 \pm 12,98\%$, а при дополнительной ингаляции ипратропиума у курящих был прирост $9,22 \pm 2,08\%$, что было

существенно выше ($p < 0,001$), чем у некурящих ($0,13 \pm 2,14\%$). При инициальном приеме ипратропиума у курящих был также зафиксирован достоверно больший прирост ОФВ₁ ($41,95 \pm 4,57\%$), чем у некурящих ($20,06 \pm 7,06\%$). Авторы данного исследования заключили, что у курящих больных БА холинергический компонент бронхоконстрикции выражен в большей степени, а также происходит снижение активности адренергических механизмов, поэтому в дополнение к β -агонистам желательным является применение холинолитических препаратов у курящих пациентов с БА [6]. Таким образом, можно предположить, что у курильщиков с БА формируется отдельный фенотип заболевания, при котором для бронходилатации целесообразно применение фиксированных комбинированных дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) М-холинолитика ипратропиума и β_2 -агониста фенотерола. В нашей стране ипратропиум представлен препаратом Атровент, а комбинация ипратропиума и фенотерола – препаратом Беродуал.

При лечении пациентов с БА в сочетании с сердечно-сосудистой патологией важно осознавать, что даже абсолютно правильно назначенная терапия может не привести к улучшению состояния пациента, если он не будет правильно пользоваться ингаляционными препаратами. К сожалению, результаты работ, оценивающих правильность использования ингаляторов, удручающие: согласно последним данным более 40% пациентов делают как минимум по одной критической ошибке, влияющей на доставку препарата в бронхиальное дерево [13]. При этом общее количество ошибок достигает 85%. Неэффективность ингаляционных методов приводит к увеличению использования препаратов, повышению общерезорбтивной дозы, снижению контроля БА и повышению количества побочных эффектов, что особенно важно у пациентов с сочетанными ССЗ.

Повысить эффективность ингаляций может применение спейсеров, которыми большинство пациентов не пользуются. А ведь применение такого дешевого устройства минимизирует отрицательные эффекты неправильного использования ДАИ, снижает орофарингеальную и повышает легочную депозицию препарата. Даже при правильной технике использования ДАИ-спейсеры могут дополнительно увеличить ответ на бронходилататоры [14]. Необходимо отметить и тот факт, что даже при обострении БА применение ДАИ со спейсером не уступает по эффективности применению соответствующих препаратов через небулайзер, являясь при этом более привлекательным с экономической точки зрения. Доказательством этому служит рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 2008 г. в Великобритании, в рамках которого 60 пациентов с обострением БА получали бронхолитики через небулайзер, после использования плацебо в ДАИ со спейсером (группа 1), либо бронхолитики находились в ДАИ со спейсером, а затем больные использовали небулайзер с плацебо (группа 2). Различий по пиковой скорости выдоха, выраженности симптомов и необходимости использовать дополнительно бронходилататоры в рамках исследования не зафиксировано. При этом отмечено достоверное снижение расходов на пациента в группе 2 [15].

Учитывая приведенные данные, врач должен мотивировать пациента (особенно с сочетанием БА и ССЗ) использовать правильную технику ингаляций. При применении ДАИ – использовать спейсер, что повысит эффективность лечения при снижении риска развития побочных реакций.

В заключение необходимо отметить, что при назначении бронхолитической терапии пациентам с сочетанием БА и сердечно-сосудистой патологии на

первое место выходит принцип минимальной достаточности – достижение лечебного эффекта с использованием минимально возможных дозировок препаратов. Для этого целесообразно:

1. Исключить общие факторы риска развития и поддержания БА и сердечно-сосудистой патологии.

2. Оценить уровень контроля БА и достаточность базисной противовоспалительной терапии, при необходимости произвести коррекцию противовоспалительных препаратов. Нельзя пытаться компенсировать недостаточность базисной терапии увеличением доз бронхолитических препаратов.

3. Определить вклад коморбидных состояний (ССЗ) в формирование клинической картины, исключить побочное действие кардиотропных препаратов.

4. Использовать адекватные методы доставки препаратов, позволяющие снизить общерезорбтивную дозу бронхолитиков (спейсеры), осуществлять контроль правильности использования ингаляторов на каждом визите.

5. Назначая бронхолитическую терапию БА, учитывать фенотипические особенности БА у каждого пациента;

6. При выборе наиболее эффективной и безопасной бронхолитической терапии стремиться к использованию наименьших дозировок, применяя комбинации бронхолитических препаратов с различным механизмом действия (холинолитики и β -агонисты, в том числе в виде фиксированных комбинаций).

Беродуал

В настоящее время в России фиксированная комбинация М-холинолитика ипратропиума и β_2 -агониста фенотерола представлена препаратом Беродуал в двух лекарственных формах: ДАИ, содержащего в 1 дозе 50 мкг фенотерола гидробромида и 20 мкг ипратропия бромида, и раствора для ингаляций, в 1 мл которого содержится 500 мкг фенотерола гидробромида и 250 мкг ипратропия бромида. Наличие этих двух форм позволяет применять Беродуал на всех ступенях лечения заболевания как при стабильном течении БА у пациентов с ССЗ, так и при обострениях, когда необходимо увеличить интенсивность терапии.

Таким образом, можно сделать заключение, что Беродуал занимает важное место в бронхолитической терапии БА у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, является во многих ситуациях наиболее оптимальным выбором среди короткодействующих бронхолитических препаратов.

Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention. Update Dec 2009. <http://www.ginasthma.com>
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. Allergy 2004; 59 (5): 469–78.
3. Петрова М.М., Артюхов И.П., Демко И.В. Бюллетень сибирской медицины. 2007; 2: 90–7.
4. Федосеев Г.Б., Ровкина Е.И., Рудинский К.А., Филиппов А.А. Коррекция повышенного артериального давления антагонистами кальция у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2002; 4 (4): 35–7.
5. Зыков К.А., Татенкулова С.Н., Масенко В.П. и др. Выявление особенностей аутоиммунных реакций при хронической сердечной недостаточности различной этиологии. Терапевт. арх. 2009; 81 (4): 22–8.
6. Haas MJ, Mooradian AD. Inflammation, high-density lipoprotein and cardiovascular dysfunction. Curr Opin Infect Dis 2011; Feb 14.
7. Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB et al. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2002; 39 (6): 935–42.
8. Haapamäki J, Roine RP, Turunen U. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2011; 5 (1): 41–7.

9. Kotlyar E. Carvedilol in Heart Failure and Asthma. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1290.
10. Olenchok BA Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009; 103 (3): 295–300.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
12. Suissa S, Assimes T, Brassard P Inhaled corticosteroid use in asthma and the prevention of myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 115 (5): 377–81.
13. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007313. DOI: 10.1002/14651858.CD007313.pub 2.
14. Chapman KR, Barnes NC, Greening AP et al. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax* 2010; 65: 747–52.
15. Hart SP. Should aminophylline be abandoned in the treatment of acute asthma in adults? *Q J Med* 2000; 93: 761–5.
16. Salpeter SR. Cardiovascular safety of beta-adrenoreceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *Drugs Aging* 2004; 21 (6): 405–14.
17. Westby MJ. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database of Syst Review* 2004; 3 (CD003269).
18. Haney S, Hancox RJ. Overcoming beta-agonist tolerance: high dose salbutamol and ipratropium bromide. Two randomised controlled trials. *Respir Res* 2007; 6 (8): 19.
19. Ogale SS, Lee TA. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest* 2010; 137 (1): 13–9.
20. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Передельская О.А., Аксельрод А.С. Влияние больших доз бронхолитических препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы при лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы. *Кардиология*. 2004; 44 (2): 65–9.
21. Bousquet J, Anto J, Auffray C et al. MeDALL: an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy* 2011; Jan 24. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02534.x
22. Ahmad Z, Singh SK. Relative and additional bronchodilator response of salbutamol and ipratropium in smoker and non-smoker asthmatics. *J Asthma* 2010; 47 (3): 340–3.
23. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23 (5): 323–8.
24. Lavorini F, Fontana GA Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv* 2009; 6 (1): 91–102.
25. Dhuper S, Chandra A, Ahmed A. Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma in an inner-city adult population. *J Emerg Med* 2008; Dec 10.

Индекс лекарственных препаратов:

**Фенотерола гидробромид + ипратропия бромид:
Беродуал® (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ)**