

# Комбинированные быстродействующие бронхолитики в лечении обструктивных заболеваний легких

Н.П.Княжеская, Ю.К.Новиков

Кафедра пульмонологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

**Б**ронхообструктивный синдром (БОС) – совокупность клинических симптомов, отражающих нарушение проходимости бронхов вследствие сужения их просвета. Основные его проявления – одышка, удушье, чувство заложенности в грудной клетке, кашель и др. БОС характерен для многих заболеваний дыхательной системы, прежде всего для бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Чем более выражен БОС, тем тяжелее течение этих болезней. Но следует отметить, что БОС нередко встречается и при острых респираторных вирусных инфекциях, остром бронхите, пневмонии, туберкулезе, посттуберкулезном пневмосклерозе и др. БОС при этих заболеваниях также требует соответствующей медикаментозной коррекции.

В основе БОС лежат разные патогенетические механизмы, которые условно можно разделить на обратимые (воспаление, отек, бронхоспазм, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи) и необратимые (эксспираторный коллапс мелких бронхов – «воздушная ловушка» – при эмфиземе легких, ХОБЛ, бронхиолитах): врожденная или приобретенная трахеобронхиальная патология (дискинезия мембранный части трахеи и главных бронхов), ремоделирование бронхов и др. Потребность в назначении бронхорасширяющих средств возникает у пациентов, страдающих острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, сопровождающими БОС. Арсенал бронхорасширяющих средств составляют препараты 3 фармакологических групп:  $\beta_2$ -агонисты, холинолитики и метилксантинны. Преимущества и недостатки препаратов каждой из названных групп хорошо известны и должны учитываться при выборе лечения у каждого 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. Так, например, хорошо известна возможность усиления кардиотокического эффекта при одновременном назначении  $\beta_2$ -агонистов в высоких дозах и метилксантинов. Кроме того, имеет значение и выбор способа применения бронхолитиков, и в этом плане несомненное преимущество на стороне ингаляционного пути введения, который обеспечивает топическое (местное) действие препаратов. Наиболее известным комбинированным ингаляционным бронхолитиком является Беродуал® – препарат с выраженным бронхолитическим эффектом, обусловленным действием входящих в его состав фенотерола и ипратропия бромида. Фенотерол оказывает бронхолитическое действие, избирательно возбуждая  $\beta_2$ -адренорецепторы бронхов. Ипратропия бромид устраняет М-холиностимулирующие влияния на гладкую мускулатуру бронхов и снижает гиперпродукцию мокроты, при этом не оказывая отрицательного влияния на мукоци-

лиарный клиренс и газообмен. Данная комбинация повышает эффективность бронхолитической терапии заболеваний, сопровождающихся повышением тонуса бронхиальной мускулатуры и гиперсекрецией слизи, а также позволяет использовать  $\beta_2$ -агонист в более низких дозах, чем при монотерапии фенотеролом. После ингаляции Беродуала терапевтический эффект отмечается через 3–5 мин, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается до 6 ч.

## Фармакокинетика

Ипратропия бромид обладает низкой абсорбцией. Выводится через кишечник (25% – в неизмененной форме, остальная часть – в виде метаболитов). Будучи производным четвертичного азота, плохо растворяется в жирах и слабо проникает через биологические мембранны. До 90% ингализированной дозы проглатывается и выводится в неизменном виде, преимущественно с калом. Всасавшаяся из легких и попавшая в системный кровоток часть (небольшая) метаболизируется в печени в 8 неактивных или слабоактивных антихолинергических метаболитов (выводятся почками). Не кумулирует.

Фенотерола гидробромид быстро абсорбируется. Интенсивно метаболизируется при «первом прохождении» через печень. Метаболизируется в печени и не разрушается катехол-О-метилтрансферазой. Выводится почками и с желчью в виде неактивных сульфатных конъюгатов. Не кумулирует, не проникает через плаценту и не накапливается в молоке матери.

## $\beta_2$ -Агонист фенотерола гидробромид Механизм действия

Изучение фармакологических свойств адреналина привело к выделению рецепторов, на которые он действует. В 1948 г. R.Ahlquist впервые установил, что адренорецепторы подразделяются на 2 типа:  $\alpha$ -рецепторы (уровень чувствительности: к адреналину > норадреналину > изопротеренолу) и  $\beta$ -рецепторы (изопротеренол > адреналин > норадреналин). Стимуляция  $\alpha$ -рецептора вызывает спазм гладкой мускулатуры, тогда как стимуляция  $\beta$ -рецептора приводит к ее релаксации. Применение адреналина имело нежелательные эффекты в виде возбуждения  $\alpha$ -адренорецепторов, что привело к необходимости разработки более селективных препаратов, воздействующих на  $\beta$ -адренорецепторы, первым из которых был изопротеренол (1940 г.). Он разрушался в печени так же быстро, как и адреналин (при участии фермента катехол-О-метилтрансферазы), и поэтому характеризовался небольшой продолжительностью действия (1–1,5 ч), а образующиеся в результате биотрансформации изопротеренола метаболиты (метоксипреналин) обладали  $\beta$ -адреноблокирующим действием. В то же время изопротеренол был свободен от таких нежелательных явлений, присущих адреналину, как головная боль, задержка мочи, артериальная гипертензия и др. Изучение фармакологических свойств изопротеренола привело к установлению гетерогенности адренорецепторов. A.Lands в 1967 г.

установил, что существуют 2 подтипа  $\beta$ -адренорецепторов:  $\beta_1$  и  $\beta_2$ .  $\beta_1$ -Рецептор имеет одинаковую аффинность к адреналину и норадреналину,  $\beta_2$ -рецептор – большую аффинность к адреналину.

Фармакологические эффекты  $\beta_2$ -агонистов опосредованы через стимуляцию соответствующих  $\beta_2$ -адренорецепторов. Рецепторы этого подвида широко распространены в гладкой мускулатуре бронхов, на поверхности тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, клеток скелетной мускулатуры, матки и печени. При взаимодействии молекулы  $\beta_2$ -агониста и рецептора происходит изменение конформации рецептора, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ, активации протеинкиназы А, снижению внутриклеточной концентрации ионов кальция и, как следствие, расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Плотность  $\beta_2$ -адренорецепторов на мембранах клеток увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов.

### Спектр действия

- Бронходилатирующий эффект (путем воздействия на  $\beta$ -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов).
- Антиаллергический эффект (подавляют высвобождение гистамина, индуцированного воздействием аллергена, так как в некоторой степени стабилизируют мембранны тучных клеток).
- Влияние на функцию эпителия бронхов и улучшение мукоцилиарного клиренса (активизируют функцию мерцательного эпителия, учащая движение ресничек, что улучшает мукоцилиарный транспорт).
  - Уменьшение синтеза лейкотриенов.
  - Снижение проницаемости капилляров.

Особенно следует подчеркнуть потенцирование  $\beta_2$ -агонистами длительного действия противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов.

Интенсивная стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов приводит к торможению передачи сигнала (десенсилизация рецептора), интернированию рецепторов (снижение числа рецепторов на поверхности клеточной мембраны), а в дальнейшем и к прекращению синтеза новых рецепторов («down»-регуляция). Однако вскоре после прекращения стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов происходит сравнительно быстрое (несколько часов) восстановление их активности. Но в случае «down»-регуляции восстановление нормальной плотности рецепторов на поверхности клеток может потребовать нескольких суток. Назначение глюкокортикоидов позволяет быстрее (в течение часа) восстановить активность  $\beta$ -адренорецепторов.

Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов, 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.

### Профиль безопасности

Несмотря на то что  $\beta_2$ -агонисты являются высокоселективными препаратами и их активность в основном связана со стимуляцией  $\beta_2$ -рецепторов бронхов, превышение дозы может иметь отрицательные эффекты со стороны других органов и систем. Поскольку  $\beta_2$ -рецепторы можно обнаружить в разных тканях, например, в левом желудочке, правом предсердии, где они составляют 26% всех рецепторов, их повышенная стимуляция может вызвать тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция  $\beta_2$ -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала QT, что в

свою очередь предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция  $\beta_2$ -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает трепет. У больных с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Эти побочные эффекты характерны для всех  $\beta_2$ -агонистов – как короткодействующих, так и пролонгированных, но они встречаются достаточно редко. Поскольку больные БА и особенно ХОБЛ имеют изменения не только со стороны органов дыхания, но и других органов и систем, особенно сердца, скелетной мускулатуры и сосудов, контроль безопасности  $\beta_2$ -агонистов должен включать анализ данных электрокардиограммы, в первую очередь интервала QT, а также уровень калия и глюкозы в сыворотке крови. Это особенно важно учитывать у тех пациентов, которые превышают рекомендованные дозы и используют  $\beta_2$ -агонисты бесконтрольно.

Влияние фенотерола на сердечную деятельность, проявляющееся увеличением частоты и силы сердечных сокращений, обусловлено стимуляцией  $\beta$ -адренорецепторов сердца и в терапевтических дозах выражено незначительно.

### М-холиноблокатор ипратропия бромид Механизм действия

В регуляции тонуса мышц бронхов принимают участие как симпатическая, так и парасимпатическая нервная система. Парасимпатическая нервная система играет важнейшую роль в развитии бронхоконстрикции у человека. Холинергические преганглионарные волокна берут свое начало от nucleus ambiguus и дорзальных моторных ядер в стволе головного мозга и в составе блуждающего нерва доходят до периферических парасимпатических ганглиев, локализующихся в стенке бронхов. Далее короткие постгангионарные волокна достигают гладкомышечных клеток бронхов и подслизистых желез. Антихолинергические препараты (холинолитики) имеют продолжительную историю применения для лечения бронхоспазма: следует вспомнить, что холиноблокаторы Atropa belladonna, Datura stramonium, Hyoscyamus niger и Scopolia carniolica, содержащие алкалоиды атропин и скополамин, начали применяться для лечения болезней органов дыхания еще несколько тысячелетий назад. Лечение астматических приступов посредством приема экстрактов или ингаляций дыма некоторых из упомянутых растений получило распространение в Европе в начале XIX в. Антихолинергическое действие алкалоидов белладонны, в том числе и выделенного в 1833 г. атропина (датурина), было доказано в начале XIX в. С середины XIX в. атропин становился «золотым стандартом» в лечении БА. Однако со временем использование атропина как бронхолитика в лечении БА заметно уменьшилось. С одной стороны, это объяснялось значительным количеством нежелательных явлений (сухость во рту, мидриаз и др.), особенно при системном применении препарата. С другой стороны, появились более эффективные и безопасные (по сравнению с атропином) бронхолитические лекарственные средства – симпатомиметики.

Интерес к холиноблокаторам вновь возник в 70-х годах прошлого века, когда удалось доказать важную роль парасимпатической нервной системы в контроле бронхиальной проходимости при обструктивных заболеваниях легких, а также выделить и классифицировать мускариновые рецепторы. Стимуляция p. vagus, в том числе и воспалительными медиаторами, приводит к высвобождению ацетилхолина, который активирует мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток, подслизистых желез и бокаловидных клеток воздухоносных путей, вызывая бронхоконстрикцию и гиперсекрецию слизи. Холинергическая иннервация наиболее распространена на уровне крупных бронхов и в меньшей степени – на уровне периферических.

Постепенно были изучены и мускариновые рецепторы.  $M_1$ -рецепторы локализуются в парасимпатических ганглиях и контролируют процесс нейротрансмиссии через них.  $M_2$ -рецепторы располагаются на окончаниях постгангионарных нервных волокон и ингибируют высвобождение ацетилхолина, а также могут противодействовать бронхолитическому эффекту  $\beta_2$ -агонистов. Фармакологическая блокада  $M_2$ -рецепторов приводит к высвобождению ацетилхолина и развитию бронхоконстрикции. Стимуляция  $M_3$ -рецепторов вызывает сокращение гладкомышечных клеток, гиперсекрецию подслизистых желез и бокаловидных клеток, отек слизистой бронхов.  $M_4$ - и  $M_5$ -рецепторы в бронхолегочной системе человека не обнаружены. Антихолинергические препараты, являющиеся конкурентными антагонистами ацетилхолина, блокируют мускариновые рецепторы и тем самым устраняют эффекты парасимпатикотонии на постсинаптические рецепторы гладкой мускулатуры и слизеобразующие элементы бронхов.

### Спектр действия

Ингаляционные антихолинергические препараты – это бронхолитики, которые блокируют эффект ацетилхолина, высвобождающегося из холинергических нервных окончаний в дыхательных путях. После ингаляции эти препараты вызывают расширение бронхов путем снижения собственного холинергического тонуса ветвей буждающего нерва в дыхательных путях. Они также блокируют рефлекторную бронхоконстиацию, вызванную выдоханием разных раздражающих веществ. Однако эти препараты не уменьшают раннюю и позднюю фазы аллергических реакций и не влияют на воспалительный процесс в бронхах. Кроме того, ингаляционные антихолинергические бронхолитики менее мощные, чем  $\beta_2$ -агонисты, и обладают медленным началом действия (через 30–60 мин). Известно, что добавление интратропия бромида (Атронент) усиливает действие  $\beta_2$ -агонистов. При ингаляционном введении препарат вызывает бронходилатацию, обусловленную главным образом локальным, а не системным антихолинергическим действием. Интратропия бромида не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Интратропия бромида (Атронент) нашел широкое применение в лечении БА, но только в качестве аддитивного использования вместе с  $\beta_2$ -агонистами. Более важное значение этот препарат приобрел в лечении ХОБЛ. Это связано с тем, что обратимым компонентом бронхобструкции при ХОБЛ является парасимпатический тонус. Именно поэтому ингаляционные  $M$ -холиноблокаторы являются средством выбора при ХОБЛ. До настоящего времени наиболее широко применялся интратропия бромида, который хорошо переносится, эффективен и безопасен при длительном применении, не вызывает развития тахифилаксии, кардиотоксического действия. Чувствительность  $M$ -холинорецепторов с возрастом не уменьшается, что особенно важно в лечении больных ХОБЛ, так как это заболевание характерно для лиц старших возрастных групп.

### Комбинированный препарат Беродуал®

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/интратропия бромида у больных БА в первый же день приводила к выра-

женному бронхорасширяющему эффекту, который сохранялся на протяжении 3 мес, и не вызывала тахифилаксии. Комбинация  $\beta_2$ -агониста с интратропия бромидом обеспечивает лучшее бронхолитическое действие, чем каждый из лекарственных средств по отдельности, уменьшает риск госпитализации в стационар при обострениях БА, а также имеет преимущества перед назначением теофиллина.

Комбинированный препарат эффективен даже при недостаточном эффекте любого из его компонентов. Сочетание взаимодополняющих компонентов позволяет получить выраженный бронхолитический эффект при использовании вдвое меньшей, чем в Беротеке Н, дозе фенотерола (50 мкг), что сводит к минимуму вероятность осложнений: побочные эффекты крайне не значительны и возникают в основном при передозировке. Такое лекарство можно назначить и пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

### Бронхиальная астма

Следует подчеркнуть, что несмотря на достигнутые успехи в лечении БА и применении базисных препаратов, нельзя полностью исключить прием короткодействующих бронхолитиков с быстрым началом действия. Даже при хорошем контроле над астмой не существует гарантии полного отсутствия симптомов и обострений. Контакт с аллергеном, в том числе неожиданный, пребывание в накуренном помещении, воздействие холодного воздуха и другие подобные ситуации могут вызвать затруднение дыхания, появление кашля и внезапное развитие приступа удушья.

Наиболее важными средствами доставки препаратов для купирования симптомов бронхобструкции являются мультидозные ингаляторы, содержащие  $\beta_2$ -агонисты с быстрым началом действия, которые попадают непосредственно в то место, где его действие необходимо – в дыхательные пути; при этом эффект наступает быстро и достигается с помощью меньшей дозы. Влияние же на весь остальной организм сводится к минимуму.

При симптомах астмы ингаляторы с быстрым началом действия обычно назначают по 1–2 ингаляции с промежутком в 1–2 мин. Исследования продемонстрировали, что почти 80% пациентов испытывают трудности с использованием аэрозольного ингалятора, из-за чего лекарство не попадает в нужные отделы дыхательных путей, и эффективность ингаляции снижается. Поэтому желательно проводить ингаляцию через спейсер или использовать другие облегченные системы доставки, а при каждом визите пациента к врачу контролировать правильность выполнения дыхательного маневра.

В настоящее время все ингаляционные препараты не содержат фреона, о чем свидетельствуют измененные названия ингаляторов – появление приставки «Эко» или «Н» или просто указание «аэрозоль не содержит фреона» на баллончике. Врач обязан уточнить у пациента количество используемых препаратов по потребности для купирования симптомов заболевания, так как зачастую пациенты используют только препараты для облегчения симптомов, пренебрегая при этом регулярной противовоспалительной терапией. В подобных случаях чаще возникают побочные действия, появляются риск развития осложнений.

Наиболее распространенными  $\beta_2$ -агонистами в нашей стране (в качестве препарата по потребности) считаются сальбутамол (Вентолин, Саламол и др.) и фенотерол – в ингаляторе под названием Беротек. Многие пациенты с обструктивными заболеваниями легких предпочитают именно фенотерол из-за того, что в силу своих фармакологических особенностей он может вызывать более полное расслабление гладких мышц бронхов, что позволяет пациентам ощущать его

действие как «более сильное». В то же время влияние его на сердечно-сосудистую систему также выше и при этом растет с повышением дозы. Однако при переходе на бесфреоновые ингаляторы риск побочных и нежелательных эффектов уменьшился. Кроме того, в Беротеке Н используется половинная (по сравнению с «фреоновым» Беротеком) доза фенотерола (100 мкг в одном ингаляционном вдохе), что позволяет избежать нежелательных осложнений. Следует также учитывать, что довольно редко, но встречается непереносимость сальбутамола. В этих случаях необходим подбор альтернативного препарата для облегчения симптомов. Многие пациенты с БА предпочитают использовать Беродуал® Н для облегчения симптомов. В большинстве случаев это предпочтение бывает оправданным и может быть рекомендовано, поскольку согласуется с индивидуальными особенностями заболевания. Прежде всего это случаи БА, сопровождающиеся выраженным повышением тонуса парасимпатической вегетативной нервной системы (ваготония).

В качестве монотерапии Беродуал® может быть применен в случаях интермиттирующей БА. Следует отметить, что интермиттирующая астма – это необычная форма болезни. Симптомы астмы возникают реже 1 раза в неделю и слабо выражены; ночные симптомы – 2 раза в месяц, или реже; возможно длительное отсутствие симптомов и нормальная функция легких между обострениями. Пиковая скорость выдоха – более 80% от должного, колебания – менее 20%. Чаще всего пациенты с интермиттирующей астмой – «атопики», у которых симптомы астмы появляются только при контакте с аллергенами (например, с пыльцой или шерстью животных) или обусловлены физической нагрузкой. Причиной свистящего дыхания у них может быть и вирусная инфекция нижних дыхательных путей. Следует учитывать возможность обострений. Тяжесть обострений может значительно варьировать у разных больных в разное время. Иногда обострения могут быть даже угрожающими для жизни, хотя это встречается крайне редко при интермиттирующем течении заболевания. С диагностической точки зрения интермиттирующая астма представляет сложности, так как в отсутствие симптомов пациенты имеют нормальную функцию внешнего дыхания. В постановке диагноза существенную роль играют определение NO в выдыхаемом воздухе, эозинофилия крови и мокроты, определение аллергологического статуса, показатели общего и специфического иммуноглобулина класса Е в сыворотке крови, а также проведение бронхоконстрикторных тестов. При постановке диагноза интермиттирующей БА пациентам следует назначать короткодействующие бронхолитики с быстрым эффектом, в том числе и Беродуал®. Однако если пациент более 4 раз в месяц имеет потребность в их приеме, следует пересмотреть тяжесть течения БА и назначить базисные препараты. Таким образом, частота использования бронхолитиков является одним из важных критериев тяжести заболевания и уровня контроля над БА. Метаанализ ряда клинических исследований у больных с обострением БА показал, что назначение интратропия бромида в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия оказывает аддитивное действие в отношении функции легких и значительно снижает риск госпитализации больного. В то же время короткодействующие холинолитики не обладают доказанными преимуществами при долговременной терапии БА.

### **Хроническая обструктивная болезнь легких**

ХОБЛ диагностируют, как правило, в возрасте после 40 лет чаще всего у курильщиков или экс-курильщиков, индекс курения которых составляет 20 и более пачек-лет. Основные клинические проявления ХОБЛ: выраженные в разной степени кашель и одышка, продукция

и выделение мокроты. Степень их выраженности зависит от стадии заболевания, скорости прогрессирования болезни и преимущественного уровня поражения бронхиального дерева. Первыми признаками, с которыми пациенты обычно обращаются к врачу, являются кашель и одышка, иногда сопровождающиеся свистящим дыханием с выделением мокроты. Эти симптомы более выражены по утрам. Одышка, ощущаемая при физической нагрузке, возникает в среднем на 10 лет позже появления кашля. Однако в ряде случаев возможен дебют заболевания с одышкой. Диагноз подтверждается с помощью спирометрических методов. Функция внешнего дыхания характеризуется обструктивным типом вентиляционных нарушений, проявляющихся прогрессирующими снижением максимальной скорости выдоха из-за возрастающего сопротивления в дыхательных путях, и постепенным ухудшением газообменной функции легких. Величина постбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) зависит от стадии болезни, а соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) составляет менее 70%. Значительное место в лечении больных ХОБЛ занимает симптоматическая терапия. Ингаляции Беродуала Н у пациентов с ХОБЛ I–II стадии при стабильном течении на амбулаторном этапе достаточно эффективны и безопасны, в том числе и у пожилых. Именно у пациентов I стадии ХОБЛ на фоне применения Беродуала отмечено улучшение клинических симптомов, показателей функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>) и повышение толерантности к физической нагрузке. При более выраженных проявлениях ХОБЛ Беродуал® является лишь средством дополнительной терапии для облегчения симптомов.

### **Небулайзерная терапия**

Важно подчеркнуть, что Беродуал® существует и в виде раствора для небулайзера. Абсолютные показания для небулайзерной терапии – невозможность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути никаким другим видом ингаляторов и состояние пациента, не позволяющее использовать никакой другой вид ингаляционной терапии. Относительные показания – необходимость использовать большие дозы препаратов (например, при тяжелой бронхиальной обструкции); предпочтение пациента; практическое удобство.

Рекомендованную дозу Беродуала непосредственно перед применением разводят физиологическим раствором до объема 3–4 мл и ингалируют через небулайзер в течение 6–7 мин, пока раствор не будет израсходован полностью. Раствор следует разбавлять только непосредственно перед использованием, оставшийся после ингаляции разбавленный раствор должен быть уничтожен.

Доза препарата зависит от степени выраженности симптомов и возраста пациента.

Беродуал® раствор для ингаляций можно применять с помощью различных имеющихся в продаже ингаляционных установок. При наличии централизованного стационарного снабжения кислородом скорость воздушного потока раствора лучше всего поддерживать при введении на уровне 6–8 л/мин. В случае необходимости повторные ингаляции проводятся с интервалом не менее 4 ч.

### **Заключение**

Безусловно, Беродуал® Н является признанным лидером среди препаратов для купирования симптомов БА и ХОБЛ, может с успехом применяться при сочетании этих болезней.

Кроме того, применение Беродуала оправдано при появлении симптомов обструкции во время вирусной инфекции, так как он успешно устраняет нарушения парасимпатической регуляции, возникающие вслед-

ствие дисфункции рецепторов. Препарат может назначаться и при трахеобронхиальной дискинезии, и для профилактики удушья, связанного с вдыханием холодного воздуха. Таким образом, существует немало клинических ситуаций, связанных с БОС, при которых для облегчения симптомов подходит именно Беродуал® Н.

#### Список использованной литературы

1. Аведеев С.Н. Новая бесфреоновая технология ингаляционной терапии. *Cons. Med. Пульмонология. (Прил.)*. 2005; 7 (1).
2. Горячина Л.А., Дробик О.С. Фармакотерапия обструктивных заболеваний легких: комбинированный бронхолитик Беродуал Н. Справочник поликлинического врача. 2006; 8.
3. Государственный реестр лекарственных средств по состоянию на 02.08.2008.
4. Маркова И.В., Михайлов И.Б., Неженцев М.В. Фармакология. СПб.: Фолиант, 2001.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., испр. и доп. М.: Новая волна, 2007.
6. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. Клиническая фармакология бронхиальной астмы. Аттосфера. 2002; 3: 157–60.
7. Цой А.Н., Архипов В.В. Вопросы клинической фармакологии  $\beta_2$ -адреностимуляторов. РМЖ. 2001. 9 (21): 930–3.
8. Чучалин А.Г., Аведеев С.Н., Архипов В.В. и др. Рациональная фармакотерапия. Под общей ред. А.Г.Чучалина. М.: Литтерра, 2004; 5.
9.  $\beta_2$ -Agonists. From pharmacological properties to everyday clinical practice: International workshop report. London, 2000.
10. Barnes PJ. New concept in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1013–26.
11. Bradley BL, Azzawi M, Jacobson M et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88.
12. Dolovich MB, Abrens RC, Hess DR et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence based guidelines. American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127: 335–71.
13. Ganderton D, Lewis D, Davies R et al. Modulite: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers. *Respir Med* 2002; 96 (Suppl.D): S3–S8.
14. Ganderton D, Lewis D, Davies R et al. Modulite: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers. *Respir Med* 2002; 96 (Suppl.D): S3–S8.
15. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64 (8): 728–35.
16. Gross N, Tashkin D, Miller R et al. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dey Combination Solution Study Group. Respiration* 1998; 65: 354–62.
17. Molimard M et al. Long- and short-adrenoreceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. *Eur Respir J* 1998.
18. O'Connor BJ, Alkinan SL, Barnes PJ. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled  $\beta_2$ -agonists in asthma. *N Engl J Med* 1992.
19. O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 1: 1418–20.
20. Re buck AS, Chapman KR, Abboud R et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987; 82: 59–64.
21. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999; 107: 363–70.
22. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (6): 1862–8.
23. Taylor DR, Buick B, Kinney C et al. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 747–51.
24. Weber EJ, Levitt A, Covington JK, Gambrioli E. Effect of continuously nebulized ipratropium bromide plus albuterol on emergency department length of stay and hospital admission rates in patients with acute bronchospasm. A randomized, controlled trial. *Chest* 1999; 115: 937–44.

#### Индекс лекарственных препаратов:

**Фенотерола гидробромид + ипратропия бромид:**  
**Беродуал®**

(Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия)

## Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций: взгляд клинического фармаколога

С.М.Рыкова  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

**Б**ольшую распространенность в практике врачей первичного звена здравоохранения, в первую очередь участковых терапевтов и участковых педиатров, занимают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), на долю которых приходится более 90% всех инфекционных заболеваний [1] и которые несут в себе высокое экономическое бремя для любого государства.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 40 млн заболевших. ОРВИ характеризуется прежде всего высокими непрямыми затратами, такими как затраты за период отсутствия на рабочем месте работника или выхода его на инвалидность, стоимостью времени отсутствия на рабочем месте членов семьи, ухаживающих за больным, экономическими потерями от снижения

производительности труда, экономическими потерями от преждевременного наступления смерти. По данным статистики США, на непрямые затраты при ОРВИ приходится до 90% всех затрат. Прямые затраты включают расходы на содержание в стационаре, стоимость профессиональных медицинских услуг (плата за консультации, оплата рабочего времени врачей и медицинских сестер), лекарственных препаратов, лабораторного и инструментального оборудования, медицинских процедур [2]. Экономические потери, обусловленные только временной нетрудоспособностью, оцениваются в 232 млн дол. США.

Чрезвычайную актуальность эта проблема имеет и для нашей страны, так как по официальным данным в России каждый год регистрируется от 27,3 до 41,2 млн