

Ю.К. Новиков, д.м.н., профессор, Н.П. Княжеская, к.м.н., ФУВ РГМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

# Беродуал в лечении обструктивных заболеваний легких

**Беродуал – комбинированный препарат с выраженным бронхолитическим эффектом, обусловленным действием входящих в его состав фенотерола и ипратропия бромидов. Фенотерол –  $\beta_2$ -агонист, бронхолитическое действие которого связано с избирательным возбуждением  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов.**

Антихолинергический препарат (АХП) ипратропия бромид устраняет стимулирующие влияния на М-холинорецепторы гладкой мускулатуры бронхов и помимо бронходилатации уменьшает продукцию мокроты, не оказывая отрицательного влияния на мукоцилиарный клиренс и газообмен. Комбинация фенотерола и ипратропия бромидов повышает эффективность бронхолитической терапии заболеваний, сопровождающихся повышением тонуса бронхов и гиперсекрецией слизи, а также позволяет использовать лекарственные средства в более низких дозах, чем при монотерапии. Терапевтический эффект Беродуала развивается практически сразу после ингаляции и продолжается до 6 ч.

## Область применения Беродуала

Препараты для фармакотерапии **бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)** подразделяют на два класса: препараты короткого действия для быстрого облегчения симптомов острой бронхоконстрикции и препараты для длительного применения, которые при регулярном приеме улучшают контроль БА или способствуют уменьшению симптомов ХОБЛ.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на достигнутые успехи в базисном лечении БА, полностью исключить прием бронхолитиков короткого действия обычно не удается. Даже при хорошем контроле БА не существует гарантий полного отсутствия симптомов и обострений. Неожиданный контакт с аллергеном, сигаретным дымом, воздействие холодного воздуха и другие подобные ситуации могут вызвать кашель, затрудненное дыхание и внезапный приступ удушья.

Наиболее эффективными и часто используемыми препаратами короткого действия для облегчения симптомов бронхиальной обструкции служат  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол и фенотерол). Практически все пациенты с клинически значимыми формами БА и ХОБЛ используют эти препараты в повседневной жизни. Чаще всего для купирования симптомов бронхообструкции применяют многодозовые ингаляторы, содержащие  $\beta_2$ -агонисты с быстрым началом действия. Эти устройства обеспечивают доставку препарата непосредственно в то место, где его действие необходимо, – в дыхательные пути; при этом эффект наступает быстро и достигается с помощью меньшей дозы, а системное влияние на организм сводится к минимуму.

При симптомах БА бронхолитики с быстрым началом действия обычно назначают по 1–2 ингаляции с промежутком в 1–2 мин. Однако многие пациенты испытывают трудности с использованием дозированного аэрозольного ингалятора, из-за чего лекарство не попадает в нужные отделы дыхательных путей и эффективность ингаляции снижается. Поэтому желательнее проводить ингаляцию через спейсер или использовать другие облегченные системы доставки, а при каждом визите пациента к врачу контролировать правильность выполнения ингаляции. В настоящее время все дозированные аэрозольные ингаляторы не содержат фреон, о чем свидетельствуют их измененные названия (например, появление литеры «Н» у Беродуала) или соответствующее прямое указание на баллончике.

Помимо контроля техники ингаляции врач должен уточнить у пациента, сколько доз того или иного препарата он использует 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 нежелательные эффекты  $\beta_2$ -агонистов и повышается риск осложнений.

В качестве препаратов для купирования симптомов в России наиболее распространены  $\beta_2$ -агонисты сальбутамол и фенотерол (Беротек). Селективность фенотерола несколько меньше, чем у сальбутамола, в силу чего повышается риск развития таких нежелательных эффектов, как тремор и сердцебиение. Но несмотря на это многие пациенты с обструктивными заболеваниями легких предпочитают именно этот препарат из-за того, что фенотерол благодаря своим фармакологическим особенностям может вызывать более полное расслабление гладких мышц бронхов, позволяя ощущать его действие как «более сильное». Следует также учитывать, что хотя и редко, но все же встречается непереносимость сальбутамола – в этих случаях необходимо назначение альтернативного препарата для облегчения симптомов.

## Антихолинергические бронхолитики

В регуляции тонуса мышц бронхов принимает участие как симпатическая, так и парасимпатическая вегетативная нервная система. Парасимпатическая нервная система играет важнейшую роль в развитии бронхоконстрикции у человека. Холинергические преангионарные волокна берут свое начало от двигательного двойного и вегетативного заднего ядра блуждающего нерва в стволе головного мозга и в его составе доходят до периферических парасимпатических ганглиев в стенках бронхов. Далее короткие постгангионарные волокна достигают гладкомышечных клеток бронхов и подслизистых желез.

Антихолинергические препараты имеют продолжительную историю применения для лечения бронхоспазма: следует вспомнить, что алкалоиды белладонны и ряда других растений – атропин и скополамин – начали применяться для лечения болезней органов дыхания еще несколько тысячелетий назад. Антихолинергическое действие алкалоидов белладонны, в том числе и выделенного в 1830-х годах атропина, было доказано в начале XIX века, и в Европе получило распространение лечение астматических приступов посредством приема экстрактов или ингаляции дыма некоторых из этих растений. С середины XIX века атропин становится «золотым стандартом» в лечении БА, но со временем его использование с этой целью заметно уменьшилось. С одной стороны, это объяснялось значительным количеством нежелательных эффектов (сухость во рту, мидриаз и др.), особенно при системном применении препарата. С другой стороны, появились более эффективные и безопасные в сравнении с атропином бронхолитики – симпатомиметики.

Интерес к АХП вновь возник в 1970-х годах, когда удалось доказать важную роль парасимпатической нервной системы в контроле бронхиальной проходимости при обструктивных заболеваниях легких. Стимуляция п. vagus (в частности, воспалительными медиаторами) приводит к высвобождению ацетилхолина, который активирует мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток, подслизистых желез и бокаловидных клеток дыхательных путей, вызывая бронхоконстрикцию и гиперсекрецию слизи. Холинергическая иннервация наиболее распространена на уровне крупных бронхов и в меньшей степени – на уровне периферических бронхов.

Были изучены и мускариновые рецепторы.  $M_1$ -холинорецепторы локализируются в парасимпатических ганглиях и контролируют процесс нейротрансмиссии в 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. Именно с блокадой  $M_3$ -рецепторов связаны терапевтические эффекты ингаляционных АХП.

Антихолинергические препараты, являющиеся конкурентными антагонистами ацетилхолина, блокируют постсинаптические мускариновые рецепторы и тем самым устраняют влияние парасимпатикотонии на рецепторы гладкой мускулатуры и желез бронхов. Ипратропия бромид (Атровент) нашел широкое применение в лечении БА в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами. Еще более заметную роль этот препарат играет в лечении ХОБЛ, так как парасимпатический тонус является обратимым компонентом бронхиальной обструкции при этом заболевании; поэтому ингаляционные АХП служат средством выбора при ХОБЛ. Ипратропия бромид хорошо переносится, эффективен и безопасен при длительном применении, не вызывает развития тахифилаксии и не оказывает кардиотоксического действия. Чувствительность М-холинорецепторов с возрастом не уменьшается, что особенно важно в лечении ХОБЛ – заболевания, которое характерно для лиц старших возрастных групп.

После ингаляции АХП вызывают расширение бронхов, снижая собственный холинергический тонус ветвей блуждающего нерва в дыхательных путях. Они также блокируют рефлекторную бронхоконстрикцию, вызванную вдыханием различных раздражающих веществ. Антихолинергические препараты не противодействуют ранней и поздней фазам аллергического ответа и не влияют на воспалительный процесс в бронхах. Кроме того, эффект этих препаратов менее мощный, чем у  $\beta_2$ -агонистов и медленнее развивается (через 30–60 мин), однако АХП способны усиливать действие  $\beta_2$ -агонистов.

## Комбинация АХП и $\beta_2$ -агонистов

Добавление АХП к  $\beta_2$ -агонистам усиливает их бронходилатационный эффект. Оба активных компонента Беродуала 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 (они возникают в основном при передозировке). Благодаря этому Беродуал Н можно назначать и пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Многие пациенты с БА предпочитают использовать для облегчения симптомов именно Беродуал Н. В большинстве случаев это предпочтение бывает оправданным, поскольку согласуется с индивидуальными особенностями заболевания. Прежде всего, это случаи БА с ваготонией – выраженным повышением тонуса парасимпатической нервной системы. Хотя БА сейчас классифицируют в первую очередь по степени тяжести, существует и классификация по клинико-патогенетическим вариантам течения, в рамках которой выделяется **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 ранние утренние часы, нередко

продуктивный кашель со слизистой пенистой мокротой («влажная астма»), 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 представлением оптимальным использованием Беродуала Н, воздействующего на тонус парасимпатической системы и содержащего малые дозы  $\beta_2$ -агониста быстрого действия.

Безусловно, Беродуал Н является признанным препаратом для лечения ХОБЛ. При сочетании ХОБЛ с БА этот препарат также может с успехом применяться для облегчения симптомов. При вирусных респираторных инфекциях возникает нарушение парасимпатической регуляции тонуса бронхов, связанное с дисфункцией рецепторов, что делает оправданным использование Беродуала Н при появлении симптомов обструкции. Беродуал Н можно назначать и при трахеобронхиальной дискинезии, а также для профилактики удушья, связанного с вдыханием холодного воздуха. Таким образом, существует немало клинических ситуаций, в которых для облегчения симптомов бронхиальной обструкции подходит именно Беродуал Н.

## Небулайзерная терапия Беродуалом

Важно подчеркнуть, что Беродуал существует и в виде раствора для небулайзера. Абсолютными показаниями для небулайзерной терапии является невозможность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути никаким другим ингаляционным устройством и состояние пациента, не позволяющее использовать никакой другой вид ингаляционной терапии. Относительными показаниями служат необходимость введения больших доз препаратов (например, при тяжелой бронхиальной обструкции), предпочтение пациента и практическое удобство.

Беродуал в виде раствора для ингаляций можно применять с помощью различных компрессорных и ультразвуковых небулайзеров. 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. В случае необходимости повторные ингаляции проводятся с интервалом не менее 4 ч.

Преимущества ингаляционной терапии через небулайзер:

- простота и удобство применения;
- не требуется координации вдоха и ингаляции;
- ингаляция легко выполнима для пожилых людей и тяжелобольных;
- отсутствие фреона и других пропеллен-тов;
- создание аэрозоля с оптимальным размером частиц;
- возможность введения высоких доз;
- возможность включения в контур подачи кислорода или в контур аппарата для искусственной вентиляции легких.

## Литература

1. Авдеев С.Н. // Consilium Medicum. 2005. Т.7. № 1. Пульмонология. С. 27.
2. Цой А.Н., Архипов В.В. // Рус. мед. журн. 2001. Т.9. № 21 (140). С. 930.
3. Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 2000. Т.8. № 12 (113). С. 482.
4.  $\beta_2$ -agonists. From Pharmacological Properties to Everyday Clinical Practice: International workshop report. L., 2000.
5. Dolovich M.B. et al. // Chest. 2005. V. 127. P. 335.
6. Molimard M. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 11. № 3. P. 583.
7. O'Connor B.J. et al. // N. Engl. J. Med. 1992. V. 327. № 17. P. 1204.
8. O'Driscoll B.R. et al. // Lancet. 1989. V. 1. P. 1418.
9. Rebuck A.S. et al. // Am. J. Med. 1987. V. 82. P. 59.
10. Rodrigo G. et al. // Am. J. Med. 1999. V. 107. P. 363.

Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2010, № 3.

