

Опыт практического применения комбинированного ингаляционного препарата фенотерол/ипратропий (Беродуал) при бронхообструктивном синдроме различного генеза

Беродуал представляет собой комбинацию двух бронхорасширяющих препаратов для ингаляционного применения – селективного β_2 -агониста фенотерола и блокатора М-холинорецепторов ипратропия.

Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и 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. Влияние фенотерола на сердечную деятельность, проявляющееся увеличением частоты и силы сердечных сокращений, обусловлено стимуляцией β -адренорецепторов сердца и в терапевтических дозах выражено незначительно.

Ипратропий эффективно устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, уменьшает секрецию бронхиальных желез. При ингаляционном введении препарат вызывает бронходилатацию, которая обусловлена, главным образом, локальным, а не системным антихолинэргическим действием. Ипратропий не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Оба компонента Беродуала выпускаются по отдельности как самостоятельные препараты, которые известны в РФ под названиями Беротек (фенотерол) и Атровент (ипратропий) и широко используются в качестве эффективных бронхолитиков. При совместном применении фенотерола и ипратропия 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. Ипратропий 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). Возможность добиться терапевтического эффекта с использованием более низкой дозы β_2 -агониста позволяет избежать нежелательных эффектов и развития тахифилаксии.

Свойства комбинации фенотерола и ипратропия были всесторонне изучены в многочисленных исследованиях, большинство из которых были проведены в первые годы ее применения.

У больных бронхиальной астмой (БА) комбинация фенотерол/ипратропий

в первый же день приводила к выраженному бронхорасширяющему эффекту, который сохранялся на протяжении 3 мес, и не вызывала тахифилаксии [1].

Сравнение эффективности комбинированных препаратов, содержащих различные дозы фенотерола и ипратропия: Беродуала (50/20 мкг фенотерола и ипратропия в одной дозе) и Дуовента (100/40 мкг фенотерола и ипратропия в одной дозе), у больных стабильной БА было проведено с целью определения оптимального режима дозирования. При применении обоих препаратов по 2 дозы 4 раза в день в течение 3 мес показано эквивалентное влияние обоих препаратов на показатели пикфлоуметрии и спирометрии [2].

Сравнение результатов как разового, так и длительного применения салбутамола и Дуовента у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями выявило преимущества комбинированного препарата, который обладал лучшей эффективностью (уменьшение кашля и одышки в дневное и ночное время, предотвращение эпизодов бронхоспазма, уменьшение потребности в дополнительных ингаляциях бронхолитика) и обеспечивал более высокий комплаенс пациентов [3-6].

Применение Дуовента в течение 3 мес у пациентов с ХОБЛ старше 60 лет приводило к отчетливому уменьшению симптомов и улучшению показателей бронхиальной проходимости при отсутствии тахифилаксии и выраженных нежелательных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [7].

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 эффективное бронхорасширяющее средство.

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 [8-10]. К тому же бесфреоновые ДАИ не оказывают охлаждающего действия на слизистую оболочку дыхательных путей, которое было свойственно фреонсодержащим ингаляторам. Сейчас повсеместно используется именно бесфреоновый ДАИ – Беродуал Н.

В Россию поставляются две лекарственных формы Беродуала:

- дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий в 1 дозе 50 мкг фенотерола и 20 мкг ипратропия;
- раствор для ингаляций, в 1 мл которого содержится 500 мкг фенотерола и 250 мкг ипратропия.

В РФ опыт применения Беродуала имеет более чем двадцатилетнюю историю. Препарат 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: БА, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического бронхита.

Вместе с тем обусловленное воспалением нарушение проходимости дыхательных путей наблюдается не только при таких широко распространенных болезнях, как ХОБЛ и БА, при которых детально изучены механизмы развития БОС, но и при ряде других заболеваний. Бронхообструктивный синдром, обусловленный параспецифическим воспалением, возникает при остром бронхите, пневмонии, активном туберкулезе легких и его остаточных изменениях, экзогенном аллергическом 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.

Многолетний практический опыт применения Беродуала свидетельствует о том, что помимо ХОБЛ и БА препарат высокоэффективен и при ряде других состояний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией. Беродуал мог бы найти применение для лечения БОС, выявляемого при многих заболеваниях органов дыхания, не включенных в список показаний к назначению препарата.

В целой серии работ было показано, что при остром бронхите довольно часто наблюдаются бронхообструктивные нарушения, и для их быстрого устранения целесообразно назначение β_2 -агонистов короткого действия или комбинации фенотерола/ипратропия [11-16].

Обструкция мелких бронхов – одна из серьезных причин затяжного течения пневмонии. При имеющихся нарушениях бронхиальной проходимости затяжное течение пневмонии встречается в 2,6 раза чаще, чем у больных без БОС [17-20].

БОС встречается не менее чем у 1/3 больных туберкулезом, не имеющих сопутствующих бронхообструктивных заболеваний [21]. Использование ингаляций Беродуала в комплексном лечении больных туберкулезом легких, протекающим с БОС, уменьшает выраженность респираторных симптомов, ведет к существенному увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), позволяет ускорить абациллирование мокроты на 14,8-16,8% и повышает качество жизни пациентов на 19,6-29,6% [22, 23].

Наиболее частыми и выраженными расстройствами механики дыхания у больных саркоидозом органов дыхания являются нарушения проходимости бронхов и распределения воздуха в легких, что приводит к снижению вентиляционной способности легких и повышению энергозатрат на вентиляцию. Снижение $ОФВ_1$

было выявлено у 20% больных активным саркоидозом органов дыхания [24].

При различных клинических вариантах экзогенного аллергического альвеолита признаки БОС, выразившиеся в снижении отношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких, были выявлены у 13-36% пациентов, причем снижение это было существенным – до $55,2 \pm 10,8\%$ [25].

У пациентов с идиопатическими интерстициальными пневмониями, для которых в целом характерно преобладание рестриктивных нарушений, частота обструктивных нарушений по данным функционального обследования, тем не менее, составила 47,2%. Снижение проходимости мелких бронхов было выявлено у пациентов с десквамативной интерстициальной пневмонией, ассоциированной с интерстициальным заболеванием легких респираторным бронхолитом, а также у части больных криптогенной организующейся пневмонией и обычной интерстициальной пневмонией. Важно, что большинство из обследованных пациентов никогда не курили [26].

Таким образом, накопленный к настоящему времени опыт использования Беродуала и наличие нарушений проходимости дыхательных путей при ряде заболеваний органов дыхания позволяют расширить список показаний для назначения препарата, включив в него острый бронхит, пневмонию, туберкулез легких, саркоидоз органов дыхания, а также экзогенные аллергические и некоторые формы фиброзирующих альвеолитов, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом.

Литература

1. Carlone S. et al. // Respiration. 1986. V. 50. Suppl. 2. P. 218.
2. Frolund L. et al. // Respiration. 1986. V. 50. Suppl. 2. P. 270.
3. Flint K.C. et al. // Postgrad. Med. J. 1983. V. 59. P. 724.
4. Imhof E. et al. // Respiration. 1993. V. 60. P. 84.
5. Macaluso S., Del Torre L. // Respiration. 1986. V. 50. Suppl. 2. P. 222.
6. Philip-Joet F. et al. // Respiration. 1990. V. 57. P. 379.
7. Cecere L. et al. // Respiration. 1986. V. 50. Suppl. 2. P. 245.
8. Шмелев Е.И. // Рус. мед. журн. 2002. № 23. С. 1063.
9. Maesen F.P. et al. // Respiration. 1997. V. 64. P. 273.
10. Huchon G. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 15. P. 663.
11. Aagaard E., Gonzales R. // Infect. Dis. Clin. N. Am. 2004. V. 18. P. 919.
12. Buhagiar B. // Malta Med. J. 2009. V. 21. P. 45.
13. Hueston W.J., Mainous A.G. // Am. Fam. Phys. 1998. V. 57. P. 1270.
14. Melbye H. et al. // Fam. Pract. 1991. V. 8. P. 216.
15. Smucny J.J. et al. // J. Fam. Pract. 2001. V. 50. P. 945.
16. Wenzel R.P., Fowler A.A. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 355. P. 2125.
17. Зарембо И.А. и др. // Пульмонология. 2004. № 3. С. 22.
18. Логунов О.В. Метод регистрации и анализа петли поток-объем в изучении бронхиальной проходимости: Информ. письмо ЦВМУ МО СССР М., 1985.
19. Лозовский В.А. // Тер. архив. 1979. № 2. С. 27.
20. Синопальников А.И., Зайцев А.А. // Рус. мед. журн. 2009. Т. 17. № 5. С. 361.
21. Степанян И.Э. и др. // Пробл. туберкулеза и болезней легких. 2004. № 11. С. 12.
22. Визель А.А. и др. // Пробл. туб. 1995. № 2. С. 7.
23. Шмелев Е.И., Куклина Г.М. // Пробл. туб. 2001. № 7. С. 36.
24. Евфимьевский В.П., Романов В.В. // Пробл. туб. 1989. № 9. С. 34.
25. Нефедов В.Б. // Экзогенные аллергические альвеолиты / Под ред. А.Г. Хоменко и др. М., 1987. С. 91-194.
26. Степанян И.Э. и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. № 10. С. 39.