

С.А. Царькова, д.м.н., профессор, И.В. Лещенко, д.м.н., профессор, Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург, Россия

Беродуал в лечении бронхообструктивного синдрома: классика и современность

Известно, что на возникновение и развитие обструкции дыхательных путей оказывают влияние различные факторы, прежде всего респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Так, у детей до 2 лет основным заболеванием, приводящим к появлению свистящих хрипов в легких, является бронхолит РС-вирусной этиологии. У детей старше 2 лет преобладающими возбудителями, обуславливающими развитие бронхообструктивного синдрома (БОС), являются риновирусы, а основным фактором риска возникновения БОС при ОРВИ – аллергические заболевания. Значительную роль в возникновении заболеваний, сопровождающихся БОС, у детей играет бронхиальная астма (БА).

По данным МУ «Станция скорой медицинской помощи» г. Екатеринбурга, каждый пятый вызов педиатрической бригады по поводу болезней органов дыхания осуществляется по поводу острой обструкции дыхательных путей. Так, среди детей, госпитализированных с БОС в 2006 г., больные с обострением БА на фоне ОРВИ составили 22%. Установлено, что в 73% случаев БОС связан с ОРВИ, у 21 % пациентов он развился на фоне коклюша, у 3 % причиной его формирования стала тимомегалия, пациенты с цитомегаловирусной инфекцией и бронхолегочной дисплазией составили 2 и 1 % соответственно. Представленные данные подтверждают основную роль инфекционного фактора в возникновении БОС у детей. Респираторные вирусы и бактерии создают в дыхательном тракте условия для формирования гиперреактивности бронхов. Особое значение имеют респираторные вирусы в развитии дисфункции нервной регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов в сторону преобладания холинергических механизмов. С учетом недостаточной плотности β_2 -рецепторов и преобладающей активности М-холинорецепторов у детей раннего возраста и младенцев при БОС необходим дифференцированный подход к назначению бронхолитических препаратов у разных возрастных групп.

Беродуал в лечении БОС при ОРВИ у детей

Планируя лечебные мероприятия по оказанию неотложной помощи детям с БОС, врач должен учесть возраст больного, кратность развития данного синдрома, наличие атопического фенотипа и тяжесть бронхиальной обструкции.

Нами проведены исследования, показавшие, что первый эпизод обструкции бронхов на фоне ОРВИ в 72% случаев развивался у детей раннего возраста (средний возраст $0,9 \pm 0,1$ мес). Препаратом выбора для купирования БОС в этой группе пациентов является небулизированный раствор ипратропия бромида Атровент. При отсутствии побочных эффектов ипратропия бромид обладает конкурентным ингибированием М-холинорецепторов, снижая парасимпатический тонус бронхов. Учитывая преобладание активности М-холинорецепторов над β_2 -рецепторами у детей первого года жизни, применение ипратропия бромид является приоритетным по сравнению с короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА). У детей старше года в качестве стартового раствора для ингаляций применялся Беродуал, в состав которого входит КДБА фенотерол и М-холинолитик ипратропия бромид. Применение КДБА для купирования БОС основано на их бронходилатационном действии, усилении мукоцилиарного клиренса, снижении сосудистой проницаемости, угнетении выброса медиаторов воспаления из тучных клеток. Ингаляционные антихолинергические препараты блокируют постганглионарные эфферентные окончания блуждающего нерва и вызывают бронходилатацию. Установлено, что ипратропия бромид усиливает и пролонгирует бронходилатирующий эффект фенотерола, входящего в состав Беродуала.

Комбинация КДБА, оказывающего быстрое бронхолитическое действие (через 5-15 мин), и ипратропия бромид с максимальным бронходилатационным эффектом через 30-60 мин позволяет получить быстрый и пролонгированный ответ, превышающий действие монокомпонентных препаратов.

У 28% наблюдаемых детей (средний возраст $3,1 \pm 0,6$ года) кратность эпизодов БОС в анамнезе составляла от 3 до 8. В этой возрастной группе купирование БОС проводилось небулизированным Беродуалом и при наличии атопического фенотипа у ребенка терапию дополняли ингаляциями раствора суспензии Пульмикорт (табл. 1).

Использовалась пошаговая тактика назначения небулизированных растворов лекарственных средств. В течение первого часа терапии доза выбранного бронхолитического препарата повторялась дважды. При недостаточном клиническом эффекте ингаляции проводили повторно через 4 ч в комбинации с суспензией Пульмикорт. В последующие годы изучение особенностей БОС у детей показало, что чаще всего патогенетическую основу его формирования составляет

воспаление, проявляющееся отеком слизистой оболочки дыхательных путей, спазмом гладкой мускулатуры бронхов и повышенным образованием секрета.

Широкая распространенность заболеваний, сопровождающихся развитием БОС, преобладающее единство механизмов его формирования, необходимость оказания неотложной помощи поставили перед нами задачу разработки и внедрения единого подхода к лечению пациентов с обструкцией бронхов на различных этапах оказания медицинской помощи.

Беродуал в терапевтической программе по купированию обострения БА у взрослых на этапе скорой медицинской помощи

В основу оказания неотложной помощи взрослым пациентам с обострением БА легло применение ингаляций небулизированного раствора Беродуала. Предпосылкой использования комбинированной терапии при обострении БА стало повышение вагусного тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей, который не может быть разрешен при применении симпатомиметиков. В метаанализе, проведенном на основании 10 рандомизированных

контролируемых исследований, показано, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией симпатомиметиками привела к большему приросту объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и пиковой скорости выдоха ($ПСВ$) и снижению риска госпитализации на 27%. Наибольший эффект комбинированной терапии отмечен у больных с выраженной бронхиальной обструкцией ($ОФВ_1 < 1,0$ л; $ПСВ < 140$ л/мин). Внедрение алгоритма по оказанию неотложной помощи взрослым больным с обострением БА в условиях скорой медицинской помощи в г. Екатеринбурге в течение 10 лет привело к уменьшению числа экстренных госпитализаций пациентов по поводу обострения БА с 1251 до 674 (почти в 2 раза). За эти годы количество астматических статусов снизилось со 185 до 22 (более чем в 8 раз). В результате применения лечения небулизированным раствором Беродуала материальные расходы на скорую медицинскую помощь сократились при оказании неотложной помощи больным со среднетяжелым обострением БА на 28,8%, а при тяжелом – на 35,8%.

Беродуал в терапевтической программе по купированию острой обструкции дыхательных путей у детей на этапе скорой медицинской помощи

В педиатрической практике г. Екатеринбурга разработка программы этапной системы оказания неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей началась в 2001 г. Схемы оказания неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей включали ингаляции небулизированного Беродуала на догоспитальном и госпитальном этапах. Внедрение разработанной программы по оказанию неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей различной этиологии привело к сокращению времени пребывания больного в стационаре на 4-5 сут, снижению потребности в парентеральном введении препаратов в 4 раза и переводе в отделение реанимации в 2,7 раза. Использование данного алгоритма лечения позволило купировать стеноз гортани у каждого третьего госпитализированного ребенка, сократить длительность стеноза гортани I и II степени соответственно в 4 и 2 раза, сократить необходимость госпитализации детей с обострением БА в 6,4 раза. Благодаря внедрению территориального стандарта по оказанию неотложной помощи детям с синдромом острой обструкции дыхательных путей удалось избежать экономического ущерба, который на этапе скорой медицинской помощи ежегодно составляет более 0,5 млн рублей.

Беродуал в лечении БОС при коклюше у детей

В проведенных ранее исследованиях нами впервые получены данные, подтверждающие развитие бронхиальной гиперреактивности у детей, больных коклюшем, клинически проявляющейся БОС более чем у 28% детей с этой патологией. В качестве бронхолитического средства в схему плановой терапии коклюша часто входит эуфиллин. Однако до настоящего времени в силу недостаточных знаний в отношении генеза поражения бронхов при коклюше роль и место бронхолитических препаратов в лечении этого заболевания не определены. Учитывая что основу бронхиальной обструкции при коклюше составляет воспаление, одним из

Таблица 1. Препараты для небулайзерной терапии БОС у детей

Наименование препарата	Состав препарата	Возраст пациента	Доза препарата
Беродуал	1 мл раствора (20 капель) содержит 500 мкг фенотерола и 250 мкг ипратропия бромид	до 6 лет старше 6 лет	0,5 мл (10 капель) на одну ингаляцию; 0,5-1,0 мл (10-20 капель) на одну ингаляцию до 4 раз в день; при тяжелом БОС – 3 ингаляции через 20 мин, затем через 4 ч
Ипратропия бромид	1 мл раствора (20 капель) содержит 250 мкг ипратропия бромид	до 1 года старше 1 года	125 мкг (10 капель) на ингаляцию; 250 мкг (20 капель) на ингаляцию; при тяжелом БОС – 3 ингаляции через 20 мин, затем через 4 ч
Пульмикорт	1 мл (20 капель) содержит 0,25-0,5 мг будесонида	любой	0,25-0,5-1,0 мг 2 раза в сутки через 12 ч

Таблица 2. Медикаментозные средства, применявшиеся у больных для купирования БОС при коклюше, курсовая доза, n=41

Препараты	Методы лечения и тяжесть БОС			
	Ингаляционный		Традиционный	
	легкая, n=8	средней тяжести, n=15	легкая, n=6	средней тяжести, n=12
Беродуал, мл	2,0±0,01	4,5±0,03		
Число ингаляций (M±σ)	4,0±1,2	9,0±1,4		
Эуфиллин, мг/кг	–	–	35,0-50,0 внутри	27,0-30,0 в/в

Таблица 3. Результаты мониторинга ПСВ у детей с коклюшем при различных методах лечения, n=41 (M±m)

ПСВ, л/мин	Методы лечения					
	Ингаляционный (n=21)		p1	Традиционный (n=20)		p2
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
ПСВ, % от должного	78,0±6,7	115,1±10,3	<0,01	76,2±6,8	75,1±6,7	<0,01
ΔПСВ, %	–	29,2±2,5		–	31,0±2,7	

Примечание: p1 – достоверные различия между показателями при сравнении до и после лечения, p2 – достоверные различия между показателями при сравнении двух методов терапии в группах больных после лечения.

последствий которого является бронхоспазм, мы поставили перед собой цель оптимизации методов бронхолитической терапии при данном заболевании у детей.

Под наблюдением находились 41 ребенок с коклюшем (средний возраст $7,6 \pm 0,3$ года). Диагноз заболевания формировался на основании клинико-anamnestических и серологических данных. В исследуемой группе количество мальчиков и девочек было равным – 50,5 и 49,5% соответственно. Тяжесть obstructивного синдрома оценивали в баллах. При общем количестве баллов от 3 до 15 регистрировалась легкая обструкция бронхов, при сумме баллов от 16 до 35 – среднетяжелая, от 36 до 50 – тяжелая обструкция бронхов. Легкая степень тяжести БОС была документирована у 14 детей с коклюшем (средний возраст $7,2 \pm 1,4$ года), среднетяжелая степень – у 27 обследованных пациентов (средний возраст $5,3 \pm 1$ год). Тяжелая обструкция бронхов не зафиксирована ни у одного больного. В зависимости от методов купирования БОС больных разделили в две группы: пациенты первой группы получали традиционную терапию (эуфиллин; $n=20$), второй – и ингаляций генерированного небулайзером аэрозоля раствора Беродуала ($n=21$). Медикаментозные средства, применяемые для купирования БОС при коклюше, представлены в таблице 2.

Для объективизации результатов клинического обследования всем больным проведена оценка функции внешнего дыхания (ФВД). Методом пикфлоуметрии определяли пиковую скорость выдоха (ПСВ, %_{долж}), и по ее отклонению от должных величин судили о наличии бронхиальной обструкции. Для оценки суточной вариабельности бронхиальной проходности (ΔПСВ, %) использовали недельный мониторинг ПСВ. Сравнительная оценка функциональной эффективности двух методов лечения проведена на основании мониторинга ПСВ до лечения и после купирования бронхиальной обструкции. До начала лечения всем детям была измерена исходная ПСВ (ПСВ_{исх}). После купирования клинических проявлений респираторных расстройств это исследование повторялось и проводился недельный мониторинг ПСВ. Сопоставлена клинико-функциональная эффективность двух методов лечения БОС различной степени тяжести при коклюше. У детей с легкой степенью тяжести бронхиальной обструкции на фоне традиционного лечения интенсивность респираторных расстройств уменьшилась до 3 баллов через $5,0 \pm 1,4$ сут, а при использовании ингаляций небулайзером раствора Беродуал к концу первых суток лечения. При среднетяжелой степени бронхиальной обструкции подобная динамика респираторных симптомов наблюдалась соответственно на $9,0 \pm 0,6$ и $4,2 \pm 0,2$ сут терапии.

Как показали результаты исследования, клиническая эффективность небулайзерной терапии заключалась в сокращении сроков купирования бронхиальной обструкции, уменьшении тяжести приступов кашля и исключении необходимости проведения инфузионной терапии при легкой и средней степени тяжести обструкции бронхов. До начала лечения ПСВ у всех обследованных детей была ниже должной и свидетельствовала о наличии нарушения бронхиальной проходности (табл. 3).

После лечения ингаляционным методом ПСВ восстановилась до нормальных значений ($p < 0,01$), тогда как в группе детей, получавших эуфиллин, она оставалась ниже должных показателей ($p > 0,05$). Суточная вариабельность ПСВ в сравниваемых группах независимо от используемого метода терапии была выше 20%, что свидетельствовало о сохраняющейся бронхиальной гиперреактивности. Нами доказано, что использование генерированного небулайзером аэрозоля раствора Беродуала способствует нормализации

бронхиальной проходности у детей с коклюшем, но не влияет на состояние ГРБ. Полученные результаты позволили установить преимущество ингаляционного введения лекарственных средств и большую эффективность генерированного небулайзером аэрозоля раствора Беродуала по сравнению с введением эуфиллина для купирования БОС при коклюше у детей. Внедрение современных методов спазмолитической терапии сократило число парентеральных вмешательств у детей с легкой и среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции при коклюше и длительность спазматического периода болезни в 2 раза.

Беродуал в лечении бронхолита у детей

По данным литературы, сохраняется неоднозначное отношение к β_2 -миметикам

при их применении при бронхолите у детей. В 5 проведенных исследованиях, посвященных анализу эффективности лечения пациентов с бронхолитом в амбулаторных условиях, не было установлено преимущество β_2 -миметиков по сравнению с плацебо в отношении снижения числа госпитализаций или улучшения физиологических параметров. Некоторые исследования свидетельствуют об ухудшении клинических и функциональных параметров у детей, госпитализированных по поводу бронхолита, при использовании β_2 -миметиков. Поэтому при отсутствии клинического улучшения на фоне назначения β_2 -миметиков их дальнейшее использование должно быть прекращено. Однако наличие в фармакологическом арсенале врача-педиатра препарата Беродуал, обладающего известными преимуществами перед

использованием β_2 -миметиков для купирования БОС, позволяет оптимизировать схему лечения бронхолита у детей.

Заключение

Необходимо отметить, что, назначая больному лекарственное средство, важно оценить не только его эффективность и безопасность, но и легкость в использовании, а также комплаенс. В настоящее время для купирования острой бронхиальной обструкции практически любого генеза препаратом выбора является Беродуал – препарат, имеющий высокую эффективность, безопасность, комплаенс, особенностью которого является простой неинвазивный способ доставки лекарственного средства.

Статья печатается в сокращении.

«Пульмонология» № 4, 2007 г.



Беродуал® Н
(Фенотерол/Ипратропий)
комбінований бронхолітик

***Ефективність Комбінованої терапії обумовлюють різні механізми дії:**

- синергічний ефект;
- різний початок і тривалість дії;
- зниження дози, а отже, менша кількість побічних ефектів.

Boehringer Ingelheim

Представництво компанії Берінгер-Ингельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05
Інформація для розповсюдження серед лікарів під час конференцій та інших наукових заходів.
Для отримання більш детальної інформації уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату.
Регістраційне посвідчення № UA/S322/01/01

* Острівський М.М., Варушків О.І. БРОНХООБСТРУКТИВНИЙ СИНДРОМ І ШЛЯХИ ЙОГО КОРРЕКЦІЇ
Здоров'я України. - 2009. - №13-14, с. 40-41

Berodual - 005-2011