

Г.Л. Юрєнев, д.м.н., професор кафедри пропедевтики внутрішніх болезней і гастроентерології ліцею факультета Московського державного медико-стоматологічного університету ім. А.І. Евдокимова

# Преимущества комбинированных бронхолитических препаратов в лечении острого бронхообструктивного синдрома

**Обструкция бронхов – это нарушение их проходимости для воздуха вследствие уменьшения внутреннего просвета. Клиническими проявлениями бронхообструктивного синдрома (БОС) являются одышка или удушье, ощущение стеснения или заложенности в грудной клетке, «свистящее» дыхание, кашель (сухой или малопродуктивный, нередко приступообразный). Во время физического осмотра при выраженной бронхиальной обструкции обращают на себя внимание удлинение фазы выдоха, участие в акте дыхания вспомогательных мышц, вынужденное положение пациента (с фиксацией плечевого пояса, что облегчает работу дыхательной мускулатуры).**

Главным признаком БОС при спирографии служит снижение скоростных показателей, среди которых наибольшее значение имеют объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), индекс Тиффно (процентное отношение ОФВ<sub>1</sub> к жизненной емкости легких), пиковая скорость выдоха. Вторично снижаются и показатели легочных объемов, прежде всего форсированная жизненная емкость легких.

Острая бронхиальная обструкция, как правило, является обратимой. Причинами острого БОС в практике врача чаще всего служат бронхиальная астма (БА), обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ОРВИ и острый бронхит (как самостоятельное заболевание или как осложнение ОРВИ).

При остром бронхите обструктивные нарушения выявляются довольно часто, по некоторым данным, более чем в 60% случаев, причем преобладают нарушения бронхиальной проходимости незначительной выраженности (рис. 1).

### Лечение БОС

При бронхиальной обструкции независимо от ее этиологии требуется назначение бронхорасширяющих средств, причем предпочтение отдается ингаляционному пути их введения. Преимуществами ингаляционной доставки лекарственных препаратов являются:

- поступление лекарственных веществ непосредственно в пораженный орган (бронхи);
- создание значительной концентрации препаратов в дыхательных путях;

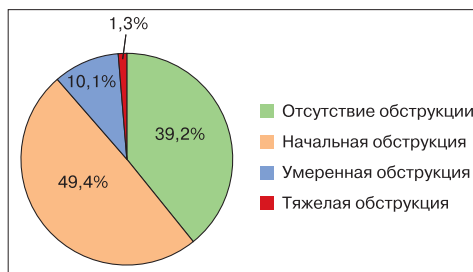


Рис. 1. Обструктивные нарушения при остром бронхите (n=589)

- высокая скорость наступления эффекта;
- минимальное количество системных побочных эффектов;
- более широкое терапевтическое действие, чем у таблетированных форм.

Ингаляционное поступление лекарственных средств в организм обеспечивается с помощью дозированных аэрозольных или порошковых ингаляторов либо посредством небулайзеров. Характерной чертой последних является высокое содержание (более 80%) частиц оптимального размера (от 0,5 до 5,0 мкм) для проникновения в мелкие бронхи, что позволяет быстро купировать бронхиальную обструкцию.

В плане бронхорасширяющего воздействия арсенал врача представлен средствами трех фармакологических групп: β<sub>2</sub>-агонистами, антихолинергическими препаратами (АХП) и метилксантинами. В каждой группе бронхолитиков есть препараты как короткого, так и длительного действия. Важно отметить, что все препараты длительного действия используются для базисной терапии хронических бронхообструктивных заболеваний и значительно реже применяются для лечения острого БОС.

### Метилксантины

Представители данной группы не являются средствами первого выбора для купирования приступов удушья.

### β<sub>2</sub>-Агонисты короткого действия

Короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты (КДБА) действуют быстро и эффективно. Связываясь со своими специфическими рецепторами, расположенными в цитоплазматических мембранах гладкомышечных, тучных и других клеток, они стимулируют образование цАМФ из молекулы аденозинтрифосфата, что в дальнейшем способствует расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, обеспечивая тем самым их расширение. Короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты усиливают снижение сосудистой проницаемости и ограничивают высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Эти препараты обеспечивают быстрое купирование симптомов бронхиальной обструкции (начало действия через 1-3 мин). К сожалению, КДБА не лишены и целого ряда побочных действий, особенно при превышении большого рекомендуемых дозировок. В пожилом возрасте происходит снижение плотности β-адренорецепторов (т.е. их общего количества). При длительном применении β<sub>2</sub>-агонистов развивается снижение их чувствительности (тахифилаксия). Оба этих фактора могут провоцировать пациентов на неконтролируемое применение данных препаратов, что еще более увеличивает

риск негативных последствий терапии. Важно подчеркнуть, что при значительной передозировке β<sub>2</sub>-агонистов они преодолевают свою селективность и начинают связываться с β<sub>1</sub>-рецепторами сердца, чем во многом обусловлен их кардиотоксический эффект.

### Антихолинергические препараты короткого действия

За счет снижения холинергического тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей происходит их расширение. К полезным свойствам АХП следует отнести также их способность блокировать рефлекторный бронхоспазм в ответ на вдыхание пациентом холодного воздуха и раздражающих веществ, уменьшать секрецию бронхиальной слизи без угнетения мукоцилиарного клиренса. Холинолитики в целом безопаснее β<sub>2</sub>-агонистов, поскольку они не обладают столь выраженным кардиотоксическим, в том числе аритмогенным, действием. При их применении отсутствуют возрастные снижение чувствительности холинорецепторов и тахифилаксия. В связи с этим у АХП нет дозозависимого влияния на смертность пожилых пациентов. Их использование не вызывает развития гипергликемии, гипокалиемии и временной гипоксемии. К недостаткам АХП следует отнести сравнительно медленное начало действия (в течение 30 мин). Побочные эффекты (сухость и горький вкус во рту) встречаются нечасто. Антихолинергические препараты являются препаратами выбора при бронхоспазме, развившемся на фоне приема β-блокаторов.

При бронхиальной астме АХП могут служить альтернативой КДБА в случаях их неэффективности, плохой переносимости или развития существенных побочных эффектов вследствие их применения. Другими показаниями к назначению АХП являются признаки ваготонии у пациента (бледность кожи, бронхорея, потливость, гиперсаливация), преимущественно проксимальная обструкция, брадикардия, гипотония, хорошая реакция на АХП, ночная БА (частая, хотя и не единственная причина этого – повышенный тонус блуждающего нерва). Холинолитики показаны также в случае обострения БА на фоне ОРВИ, поскольку вирусные инфекции вызывают холинергический дисбаланс, повреждая M<sub>2</sub>-холинорецепторы, которые по принципу отрицательной обратной связи тормозят выработку ацетилхолина по мере его накопления в пресинаптической зоне.

### Комбинации бронхолитиков

В клинической практике довольно часто возникают ситуации, когда одного бронхорасширяющего препарата оказывается недостаточно для достижения желаемого результата и возникает потребность в одновременном назначении нескольких бронхолитиков, обладающих разными механизмами действия и имеющих различные точки приложения. При сочетании использовании лекарственных средств следует учитывать возможность взаимного усиления не только полезных фармакологических свойств,

**Беродуал®**  
рзчин для інгаляцій  
комбінований бронхолітик

**Беродуал® Н**  
дозований аерозоль  
комбінований бронхолітик

✓ Тривалість дії – 6-8 годин!  
✓ Комбінація речовин дає синергізм бронхолітичної дії<sup>2</sup>  
✓ Більша безпеність, порівняно з монорепаратами КДБА за рахунок зменшення дози β<sub>2</sub>-агоністу<sup>1</sup>

**20 мл** в одному флаконі  
**200 доз** в одному флаконі

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БЕРОДУАЛ® (BERODUAL®) (СДЛЖСД). Препаратом є комбінований лікарський засіб, що складається з двох активних речовин: формотеролу та іпратропію. Ці речовини мають різні механізми дії, що забезпечує швидке та ефективне розширення бронхів. Беродуал® Н є комбінованим препаратом, який складається з формотеролу та іпратропію. Ці речовини мають різні механізми дії, що забезпечує швидке та ефективне розширення бронхів. Беродуал® Н є комбінованим препаратом, який складається з формотеролу та іпратропію. Ці речовини мають різні механізми дії, що забезпечує швидке та ефективне розширення бронхів.

но и нежелательных эффектов терапии. В частности, при одновременном назначении  $\beta_2$ -агонистов и метилксантинов возможно потенцирование их кардиотоксического воздействия. Кроме того, как было указано выше, при лечении БОС предпочтение отдается ингаляционной терапии, что невозможно для теофиллинов. Поэтому наиболее оправданной, эффективной и безопасной является комбинация  $\beta_2$ -агонистов с АХП. При таком сочетании улучшение функции легких и снижение риска госпитализации выражены в большей мере, чем при использовании каждого компонента по отдельности.

В крупном метаанализе (32 рандомизированных клинических исследования, включивших в общей сложности 3611 больных с обструкцией БА) было убедительно показано, что по сравнению с монотерапией КДБА при совместном использовании этих препаратов с АХП отмечается более высокий прирост функции легких – на 0,44 л по ОФВ<sub>1</sub> и снижение риска госпитализации на 32% (рис. 2). При этом было установлено, что чем сильнее у пациента выражена бронхиальная обструкция, тем выгоднее

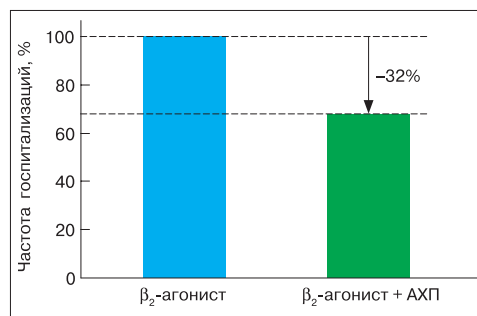


Рис. 2. Снижение риска госпитализации при использовании комбинации бронхолитиков

с клинической точки зрения назначать комбинацию КДБА с АХП.

Следует отметить, что плотность как адренорецепторов, так и холинорецепторов неоднородна на всем протяжении бронхиального дерева. Известно, что  $\beta_2$ -адренорецепторы локализованы преимущественно в дистальных дыхательных путях, в периферических отделах легких (90% всех адренорецепторов находятся в альвеолах), тогда как холинорецепторы расположены в основном в проксимальных отделах (в крупных бронхах). Таким образом, назначая совместно КДБА и АХП, мы не только влияем на два независимых компонента бронхоконстрикции (симпатический и парасимпатический), но действуем на различные отделы дыхательных путей (проксимальные и дистальные).

Широко используемым комбинированным ингаляционным бронхолитиком является Беродуал Н. Его выраженный бронходилатирующий эффект обусловлен действием входящих в его состав фенотерола и ипратропия бромид. Причем Беродуал Н содержит практически столько же ипратропия, сколько и Атровент Н (21 мкг в одной дозе), тогда как доза фенотерола в комбинированном препарате вдвое меньше, чем в Беротеке Н (50 мкг вместо 100 мкг). Такой состав дает Беродуалу Н неоспоримые преимущества. Оба его компонента удачно дополняют друг друга (табл.).

Скорость наступления эффекта у Беродуала Н за счет присутствия фенотерола столь же высокая, как и у КДБА, а продолжительность действия благодаря ипратропию может быть даже больше. Наличие ипратропия в составе

Таблица. Свойства компонентов препарата Беродуал Н		
Свойства	КДБА фенотерол (50 мкг)	АХП ипратропия бромид (21 мкг)
Начало действия, мин	1-3	30
Продолжительность эффекта, ч	4-6	4-8
Гиперсекреция	Активация мукоцилиарного клиренса	Уменьшение выработки слизи
Тахифилаксия	Характерна	Отсутствует

Беродуала Н позволяет в значительной мере преодолеть тахифилаксию при длительном приеме препарата. После ингаляции препарата терапевтический эффект отмечается через 3-5 мин, достигает максимума через 1-2 ч и продолжается до 6-8 ч. Максимально в сутки можно выполнять 8 ингаляций дозированного аэрозоля. Вдвое меньшая дозировка  $\beta_2$ -агониста по сравнению с монопрепаратами КДБА способствует существенному снижению риска нежелательных явлений и оставляет резервные возможности для усиления терапии. В частности, как Беродуал, так и Беротек выпускаются также в виде капель для небулайзерной терапии. При этом максимально разрешенная разовая доза Беродуала (80 капель) в 2 раза выше, чем для «чистого»  $\beta_2$ -агониста Беротека. При использовании Беродуала отмечается низкая вероятность фатальных кардиотоксических осложнений, в том числе у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пожилых пациентов и детей. Удобное применение (два бронхолитика в одном ингаляторе), а также экономическая выгода (стоимость комбинированного препарата ниже, чем суммарная стоимость двух отдельных лекарственных средств) существенно повышают приверженность пациентов к лечению.

#### Заключение

На наш взгляд, Беродуал является несомненным лидером среди лекарственных средств для купирования острого БОС, в том числе развивающегося у больных БА, ХОБЛ, а также во многих других клинических ситуациях. Для лечения обструкции, развившейся на фоне ОРВИ (как в случае острого бронхита, так и при обострении БА), использование Беродуала особенно желательно, поскольку он устраняет нарушения парасимпатической регуляции, возникающие вследствие дисфункции М-холинорецепторов. В формировании БОС могут принимать участие два отдела вегетативной нервной системы: симпатический и парасимпатический. Применение Беродуала перекрывает оба возможных патогенетических звена, повышая уверенность в успехе терапии. Являясь высокоэффективным и безопасным лекарственным средством, Беродуал показан для профилактики и симптоматического лечения заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся обратимой обструкцией, в том числе в большинстве случаев острого БОС.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении.

Атмосфера. Пульмонология и аллергология, № 3, 2012 г.

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



Архів з 2003 року