

Беродуал в лечении бронхообструктивного синдрома: классика и современность

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

S.A.Tsarkova, I.V.Leshchenko

Berodual in therapy of bronchoobstructive syndrome: the classics and the contemporaneity

Известно, что на возникновение и развитие обструкции дыхательных путей оказывают влияние различные факторы и, прежде всего, респираторная вирусная инфекция. В зависимости от возраста пациента установлены наиболее частые причины развития бронхообструктивного синдрома (БОС). Так, у детей до 2 лет основным заболеванием, приводящим к появлению свистящих хрипов в легких, является бронхолит РС-вирусной этиологии [1]. У детей старше 2 лет преобладающими возбудителями, обуславливающими развитие БОС, являются риновирусы, а основным фактором риска возникновения БОС при ОРВИ становится наличие аллергических заболеваний. Значительную долю в число заболеваний, сопровождающихся БОС у детей, вносит БА [2].

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 [3]. В этой группе из общего числа детей с БОС в 2006 г. 22 % составили больные с обострением БА на фоне ОРВИ. Установлено, что среди госпитализированных детей в 73 % случаев БОС связан с ОРВИ, у 21 % больных он развился на фоне коклюша, у 3 % причиной его формирования явилась тимомегалия, пациенты с цитомегаловирусной инфекцией и бронхолегочной дисплазией составили 2 и 1 % соответственно. Представленные данные подтверждают ведущую 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 среди разных возрастных групп.

Беродуал в лечении БОС при острых респираторных вирусных инфекциях 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, установившие, что 1-й 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 ипратропиума бромида — Атровент. При отсутствии побочных эффектов ипратропиума 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 ипратропиума бромида 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, как известно, входит КДБА фенотерол и М-холинолитик ипратропиума 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 ИБ усиливает и пролонгирует бронходилатирующий эффект фенотерола, входящего в состав Беродуала. Комбинация КДБА, оказывающего быстрое бронхолитическое действие (через 5–15 мин), и ипратропиума 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 дополнялось ингаляциями раствора суспензии Пульмикорта (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 на скорой медицинской помощи было положено применение ингаляций небулизированного раствора Беродуала. Предпосылкой использования комбинированной терапии при обострении БА является 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 с (ОФВ₁) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) и

снижению риска госпитализации на 27 % [4]. Наибольший эффект комбинированная терапия может иметь у больных с выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 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 привело за 10 лет к уменьшению числа экстренных госпитализаций пациентов по поводу обострения БА с 1 251 до 674 (почти в 2 раза). За эти годы число астматических статусов снизилось со 185 до 22 (более чем в 8 раз) [5]. 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 % [6].

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. Эффективность внедрения разработанной программы оказания неотложной помощи детям с различными причинами острой обструкции дыхательных путей в сравнении с традиционными методами лечения заключалась в сокращении времени пребывания больного в стационаре на 4-5 сут., снижении потребности в парентеральном введении препаратов в 4 раза и переводе в отделение реанимации — в 2,7 раза. Использование разработанного алгоритма лечения детей с острой обструкцией дыхательных путей на этапе скорой медицинской помощи позволило купировать стеноз гортани у каждого третьего госпитализированного пациента, 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 [7]. Об экономической эффективности внедрения

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 ипратропиума бромид	до 6 лет	0,5 мл (10 капель) на одну ингаляцию;
		старше 6 лет	0,5–1,0 мл (10–20 капель) на одну ингаляцию до 4 раза в день; при тяжелом БОС — 3 ингаляции через 20 мин, затем — через 4 ч
Ипратропиума бромид	1 мл раствора (20 капель) содержит 250 мкг ипратропиума бромид	до 1 года	125 мкг (10 капель) на ингаляцию;
		старше 1 года	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 день через 12 ч

территориального стандарта по оказанию неотложной помощи детям с синдромом острой обструкции дыхательных путей свидетельствует предотвращенный экономический ущерб, только на этапе СМП ежегодно составляющий более 0,5 млн рублей [7].

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 бронхообструктивным синдромом более чем у 28 % детей с данной патологией [8]. В качестве бронхолитического средства в схему плановой терапии коклюша часто входит эуфиллин. Однако до настоящего времени в силу недостаточных знаний по генезу поражения бронхов при коклюше роль и место бронхолитических препаратов в лечении данного заболевания не определены. Учитывая, что основу бронхиальной обструкции при коклюше составляет воспаление, одним из последствий которого является бронхоспазм, мы поставили перед собой цель оптимизации методов бронхолитической терапии при данном заболевании у детей.

Под наблюдением находился 41 ребенок с коклюшем (средний возраст $7,6 \pm 0,3$ года). Диагноз заболевания формировался на основании клинико-анамнестических и серологических данных. В исследуемой группе мальчики и девочки составили равные доли — 50,5 и 49,5 % соответственно. Тяжесть обструктивного синдрома оценивали в баллах. При общем числе 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 бронхообструктивного синдрома была документирована у 14 детей с коклюшем (средний возраст $7,2 \pm 1,4$ года), среднетяжелая степень — у 27 обследованных пациентов (средний возраст $5,3 \pm 1,0$ года). Тяжелая обструкция бронхов не зафиксирована ни у одного больного. В зависимости от методов купирования бронхообструктивного синдрома больные делились на получавших традиционную терапию (эуфиллин; $n = 20$) и ингаляции генерированного небулайзером аэрозоля раствора Беродуала ($n = 21$). Медикаментозные средства, использованные для купирования бронхообструктивного синдрома при коклюше, представлены в табл. 2.

Для объективизации результатов клинического обследования всем больным проведена оценка функции внешнего дыхания (ФВД). Методом пикфлоуметрии определяли пиковую скорость выдоха (ПСВ, %_{долж.}) и по отклонению ее от должных величин судили о наличии бронхиальной обструкции. Для оценки суточной вариабельности бронхиальной проходимости (Δ ПСВ, %) использовали недельный мониторинг ПСВ. Сравнительная оценка функциональной эффективности двух методов лечения проведена на основании мониторингирования 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 проводилось недельное мониторингирование ПСВ. Сопоставлена клиничко-функциональная эффективность двух методов лечения бронхообструктивного синдрома 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 небулизированного раствора Беродуала 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 проходимости (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 небу-

Таблица 2
Медикаментозные средства, применяемые у больных для купирования бронхообструктивного синдрома при коклюше, курсовая доза, n = 41

Препараты	Методы лечения и тяжесть бронхообструктивного синдрома			
	ингаляционный		традиционный	
	легкий, n = 8	средней тяжести, n = 15	легкий, n = 6	средней тяжести, n = 12
Беродуал, мл	$2,0 \pm 0,01$	$4,5 \pm 0,03$		
Число ингаляций ($M \pm \delta$)	$4,0 \pm 1,2$	$9,0 \pm 1,4$		
Эуфиллин, мг/кг	–	–	35,0–50,0 внутрь	27,0–30,0 в/в

Результаты мониторинга ПСВ у детей с коклюшем при различных методах лечения, $n = 41$ ($M \pm m$)

ПСВ, л/мин	Методы лечения					p_2
	ингаляционный ($n = 21$)		p_1	традиционный ($n = 20$)		
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
ПСВ, %долж.	$78,0 \pm 6,7$	$115,1 \pm 10,3$	$< 0,01$	$76,2 \pm 6,8$	$75,1 \pm 6,7$	$< 0,01$
Δ ПСВ, %	–	$29,2 \pm 2,5$		–	$31,0 \pm 2,7$	

Примечание: p_1 — достоверные различия между показателями при сравнении до и после лечения, p_2 — достоверные различия между показателями при сравнении двух методов терапии в группах больных после лечения.

лайзером аэрозоля раствора Беродуала способствует нормализации бронхиальной проходимости у детей с коклюшем, но не влияет на состояние ГРБ. Полученные результаты позволили установить преимущество ингаляционного введения лекарственных средств и наибольшую эффективность генерированного небулайзером аэрозоля раствора Беродуала по сравнению с введением эуфиллина для купирования бронхообструктивного синдрома 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 сократило длительность спазматического периода болезни в 2 раза.

Беродуал в лечении бронхолита у детей

По данным литературы сохраняется неоднозначное отношение к β_2 -миметикам в отношении применения их при бронхолите у детей [9]. 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 информируют 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 [10]. Однако наличие в фармакологическом арсенале врача педиатра такого препарата, как Беродуал, обладающего известными преимуществами перед использованием β_2 -миметиков для купирования бронхообструктивного синдрома, позволяет оптимизировать и схему лечения бронхолита у детей.

Заключение

Необходимо отметить, что, назначая больному лекарственное средство, важно оценить не только его

эффективность и безопасность, но и простоту использования, а также комплаентность. В настоящее время для купирования острой бронхиальной обструкции практически любого генеза препаратом выбора является Беродуал — препарат, имеющий высокую эффективность, безопасность, комплаентность, особенностью которого является простой неинвазивный способ доставки лекарственного средства.

Литература

1. Deschildre A., Thumerelle C., Bruno B. et al. Bronchiolite aigue du nourrisson. Arch. Pediatr. 2005; 7 (suppl.): 21–26.
2. Global Initiative for Asthma: Revised, 2006. www.ginasthma.org
3. Царькова С.А., Тарина Т.В., Ваусов Ф.Д., Бушуев А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты оказания неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей. Скорая медицинская помощь 2004; 1: 45–47.
4. Pauwels R. Optimizing asthma management. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 225–226.
5. Лещенко И.В., Пономарев А.С., Бушуев А.В. Оказание экстренной помощи больным с заболеваниями органов дыхания: 5-летний опыт скорой медицинской помощи Екатеринбурга. Пульмонология 2004; 1: 43–47.
6. Лещенко И.В., Пономарев А.С. Оценка эффективности ингаляционных лечебных программ для оказания неотложной помощи больным с обострением бронхиальной астмы на скорой медицинской помощи г. Екатеринбурга. Пульмонология 2006; 6: 72–78.
7. Царькова С.А., Ваусов Ф.Д., Мизерницкий Ю.Л. Клиническая и фармако-экономическая эффективность небулайзерной терапии при острой обструкции дыхательных путей у детей на этапе скорой медицинской помощи. В кн.: Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. (под ред.). Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Москва; Ростов; 2006; вып. 6: 48–59.
8. Царькова С.А. Принципы лечения бронхиальной обструкции при коклюше у детей. Рос. педиатр. журн. 2001; 5: 56–60.
9. Doring G., Grote V., Nicolai T. et al. RSV-bronchiolitis. Monatsschrift Kinderheilkunde 2005; 153: 228–235.

Поступила 13.07.07
© Царькова С.А., Лещенко И.В., 2007
УДК 616.24-036.12-085.234