

Место препарата фенотерол + ипратропия бромид в лечении обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ

О.А. Цветкова , ORCID: 0000-0001-6546-3450, e-mail: oatsvetkova@mail.ru

О.О. Воронкова, ORCID: 0000-0002-4705-8037

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Целью статьи является определение места комбинированного бронхолитика фенотерол + ипратропия бромид в лечении обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ и рекомендаций по различным способам доставки.

Вопросы лечения обострений бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) представляют интерес для врача-терапевта. И хотя подобное представление в последнее десятилетие потеряло большинство своих мрачных красок благодаря новой концепции диагностики и лечения больных, проблема оказания квалифицированной своевременной помощи в момент обострения остается острой и не всегда решаемой.

Часто основой лечения обострения БА и ХОБЛ является многократное назначение быстродействующего ингаляционного β_2 -агониста короткого действия или антихолинергического препарата или их комбинации, раннее назначение системных ГКС и ингаляции кислорода. Терапия обострений должна быть максимально безопасной для больных. Следование рекомендациям лечения обострения БА и ХОБЛ как на амбулаторном этапе, так и в стационаре позволяет значительно уменьшить частоту обострений БА и ХОБЛ.

Степень помощи, которую больной может получить дома, зависит от опыта врача и больного, а также от возможностей лекарственного и инструментального обеспечения. В идеале уровень пиковой скорости выдоха (ПСВ) должен являться мерой контроля над своим самочувствием и в ремиссии, и в обострении.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, фенотерол, ипратропия бромид, коморбидные заболевания, комбинированные бронхолитики короткого действия

Для цитирования: Цветкова О.А., Воронкова О.О. Место препарата фенотерол + ипратропия бромид в лечении обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2020;(17):35–39. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-35-39.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The value of the medicine fenoterol + ipratropium bromide in the treatment of exacerbations of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Olga A. Tsvetkova , ORCID: 0000-0001-6546-3450, e-mail: oatsvetkova@mail.ru

Olga O. Voronkova, ORCID: 0000-0002-4705-8037

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The purpose of the article is to determine the place of the combined bronchodilator fenoterol + ipratropium bromide in the treatment of exacerbations of bronchial asthma, COPD and recommendations on various delivery methods.

The treatment of exacerbations of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is of interest to a general practitioner. Although this concept has lost most of its gloomy colors in the last decade thanks to the new concept of diagnosing and treating patients, the problem of providing qualified timely assistance at the time of an exacerbation remains acute and not always solvable.

Often the basis for the treatment of exacerbation of asthma and COPD is repeated administration of a fast-acting inhaled short-acting β_2 -agonist or an anticholinergic drug, or their combination, early administration of systemic corticosteroids and oxygen inhalation. Exacerbation therapy should be as safe as possible for patients. Following the recommendations for the treatment of asthma and COPD exacerbations both on an outpatient basis and in a hospital can significantly reduce the frequency of asthma and COPD exacerbations. Medical care that a patient can receive at home depends on the experience of the physician and the patient, as well as on the possibilities of medicine and instrumental provision. Ideally, the level of peak expiratory flow (PEF) should be a measure of control over one's well-being, both in remission and in an exacerbation.

Keywords: bronchial asthma, COPD, exacerbation, fenoterol, ipratropium bromide, comorbid diseases, short-acting combined bronchodilators

For citation: Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. The value of the medicine fenoterol + ipratropium bromide in the treatment of exacerbations of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):35–39. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-35-39.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

При обострениях бронхиальной астмы и ХОБЛ используют β_2 -агонисты короткого действия (2–4 вдоха каждые 20 мин в течение часа или через небулайзер 5 мг салбутамола или 1 мг фенотерола или 20–40 капель раствора ипратропия бромид + фенотерол). Холинолитики могут использоваться в качестве альтернативы, т. к. действие их более медленное и слабое. По данным исследований совместное использование холинолитиков (АХП) с β_2 -агонистами обеспечивает взаимно усиливающее действие этих препаратов, оказывает выраженный бронхолитический эффект. Добавление АХП к β_2 -агонистам усиливает их бронходилатационный эффект [1]. Сочетание взаимодополняющих компонентов позволяет получить выраженный бронхолитический эффект при использовании вдвое меньшей дозы фенотерола (50 мкг), что сводит к минимуму вероятность нежелательных эффектов (как правило, они возникают только при передозировке). Благодаря этому ипратропия бромид + фенотерол можно назначать и пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Многие пациенты с поздней нейтрофильной БА предпочитают использовать для облегчения симптомов именно ипратропия бромид + фенотерол. Особенности нейтрофильной БА являются пожилой возраст пациентов (как правило, но не всегда), повышенная потливость, гипергидроз ладоней, частое сочетание с язвенной болезнью, преобладание приступов в ночные и утренние часы, нередко продуктивный кашель со слизистой пенистой мокротой, 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 обострения нейтрофильной БА представляется оптимальным использование ипратропия бромида + фенотерол, воздействующего на тонус парасимпатической системы и содержащего малые дозы β_2 -агониста короткого действия. Ипратропия бромид + фенотерол является эффективным препаратом при лечении бронхиальной астмы в сочетании с ХОБЛ¹ [2–6]. При БА фенотерол + ипратропия бромид (Астмасол-СОЛОфарм) в ингаляциях не должен рекомендоваться для постоянного применения в качестве базисной терапии. В период обострения его используют как один из препаратов первого выбора в сочетании с базисной терапией ИКС, а в период ремиссии можно использовать по потребности для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, контактом с аллергеном. Было показано, что комбинация ипратропия бромида + фенотерол у больных ХОБЛ и БА в первый же день приводила к выраженному бронхорасширяющему эффекту. Сравнение результатов как разового применения, так и длительного лечения салбутамолом и комбинацией ипратропия бромид + фенотерол у пациентов с

бронхообструктивными заболеваниями выявило преимущество комбинированного препарата, который продемонстрировал лучшую эффективность (уменьшение кашля, одышки в дневное и ночное время, предотвращение эпизодов бронхоспазма, уменьшение потребности в дополнительных ингаляциях бронхолитика и более высокий комплаенс пациентов) [6]. При его использовании реже отмечаются побочные эффекты, потому что доза β_2 -агониста в этом препарате вдвое меньше, чем в стандартных ингаляторах; при этом сочетание двух лекарственных средств потенцирует действие друг друга. Фенотерол начинает действовать через 4 мин, максимум действия наблюдается через 45 мин, продолжительность действия составляет 5–6 ч. Ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) можно использовать и в виде раствора для небулайзера в форме выпуска 0,25 + 0,5 мг/мл на 20 мл [7]. Абсолютным показанием для небулайзерной терапии является невозможность доставки препарата в дыхательные пути никаким другим ингаляционным устройством [8, 9]. Небулайзерные ингаляции раствора ипратропия бромида + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) широко используют в интенсивной терапии пациентов с обострениями бронхиальной астмы и ХОБЛ любой тяжести, а также назначают для планового лечения в случаях, когда пациенты не могут полноценно использовать или им противопоказан дозированный ингалятор (маленькие дети, пациенты преклонного возраста [10–13]). Наличие двух форм выпуска препарата позволяет подобрать доставку препарата индивидуально для каждого пациента. Показания для применения раствора ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) через небулайзер возникают в случаях необходимости применения высоких доз бронхолитиков, затруднения координации вдоха и впрыскивания лекарства из ДАИ, при $ОФВ_1 < 1$ л или при субъективном предпочтении небулайзера. Ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) удобен для применения как в клинической, так и в амбулаторной практике. Высокий уровень безопасности ипратропия бромида + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) делает возможным его широкое использование и у детей младшего возраста, и у пожилых пациентов [14–18].

Применение ипратропия бромида + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) показало его высокую эффективность и безопасность в т. ч. у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

По современным рекомендациям короткодействующие бронходилататоры назначаются больным с ХОБЛ и БА только во время обострения, при остро возникшем приступе удушья приступа бронхиальной астмы как скорпомощные препараты; как базисная терапия они не применяются – это является ошибкой.

Данный клинический случай продемонстрирует показания для назначения ипратропия бромида + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм).

¹ Diagnosis and Management of Difficult to treat and Severe Asthma. Global Initiative for Asthma. GINA 2019. Available at: <https://ginasthma.org/severeasthma>.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Больной Б. находился в отделение пульмонологии с 01.10.19 по 10.10.19. с диагнозом:

Основное сочетанное заболевание. 1. Хроническая обструктивная болезнь легких, смешанный фенотип, GOLD3, обострение. 2. Бронхиальная астма, персистирующая, тяжелого течения, неконтролируемая.

Осложнения. Бронхоэктазия. Постпневмонический пневмофиброз верхней доли левого легкого. Вентиляционные нарушения по смешанному типу с преобладанием обструкции 3-й ст. тяжести.

Сопутствующие заболевания. ИБС, стенокардия П ФК. Гипертоническая болезнь III ст., риск ССО 4. Нарушение ритма: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия. Дислипидемия.

При поступлении: жалобы на одышку при небольшой физической нагрузке (спокойная ходьба 20 м), затрудненное дыхание, приступообразный кашель со скудной трудноотделяемой мокротой, беспокоящий и в ночные, и в дневные часы.

История заболевания: С четырех лет диагностирована бронхиальная астма, неоднократно лечился в стационарах, обучался в лесной школе. Курит с 10 лет, с 20 лет – по 1 пачке сигарет в день, в течение года – по 10 сигарет в день (индекс курильщика более 60 пачка/лет).

В течение многих лет привычный «кашель курильщика», не снижающий качество жизни. В 2009 г. впервые появилась одышка при привычных физических нагрузках. С осени 2011 г. наблюдается в клинике госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Последняя госпитализация в пульмонологическое отделение ГК – в 2018 г. в анализе крови уровень Ig E – 214,42 МЕ/мл. Функция внешнего дыхания: ЖЕЛ – 2,20 л (57,01%), ОФВ₁ – 1,02 л (34,42%), индекс Тифно – 46,49; генерализованная обструкция; положительная проба с беротеком 200 мкг (КБД 19%, прирост по ОФВ₁ 200 мл). В клинике проводилась терапия метипредом 8 мг/сут, форадилом, пульмикортом, впервые использовал ингаляции ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) через небулайзер с эффектом, спиривой. Амбулаторно принимал форадил-комби 12/400 мкг 2 р/сут, спириву. Постепенное ухудшение с весны 2019 г., когда без видимых причин стала более выраженной одышка при физической нагрузке, снизилась толерантность к физической нагрузке, участились приступы затрудненного дыхания, кашель со скудной, трудноотделяемой мокротой. С этого времени увеличил прием форадила-комби до 3 раз в сутки. С августа приступы затрудненного дыхания стали более выраженными. Ситуационно принимал ингаляции ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм) с кратковременным эффектом. С 19.09.19 по 01.10.19 находился в отделении пульмонологии в связи с обострением БА.

Диагностическая оценка. При поступлении: общее состояние средней тяжести. Дыхание через нос свободное. ЧД 20 в минуту. SatO₂ 96%. Перкуторный звук легочный с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание

ослабленное, везикулярное, рассеянные сухие хрипы в обоих легких. Тоны сердца звучные, ритм правильный. ЧСС = Ps = 78 уд./мин. АД 115/80 мм рт. ст. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный. Нижний край печени у реберной дуги. Дизурии нет. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Очаговой симптоматики нет.

Общий анализ крови от 04.10.2019: гемоглобин 137 г/л; цветовой показатель 0,88; эритроциты $4,66 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты 424×10^9 /л; лейкоциты 13×10^9 /л; базофилы $0,06 \times 10^9$ /л; базофилы 0,4%; лимфоциты 26%; лимфоциты $2,2 \times 10^9$ /л; эозинофилы $0,3 \times 10^9$ /л; эозинофилы 2%; моноциты 13%; моноциты $0,9 \times 10^9$ /л; нейтрофилы $9,4 \times 10^9$ /л; Нейтрофилы 72,1%; палочкоядерные 1%; сегментоядерные 59%; СОЭ 13 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 04.10.2019: альбумин: 43,5 г/л; белок общий: 72,4 г/л; калий: 4,6 ммоль/л; магний: 0,87 ммоль/л; АЛТ: 15 ед/л; АСТ: 18 ед/л; ГГТ: 41 ед/л.

ЭКГ (в 12 отведениях) 2–3-канальным электрокардиографом от 01.10.2019: Заключение: Синусовый ритм с ЧСС 66–67 в минуту. При сравнении с ЭКГ от 24.09.2019 – без динамики.

ФВД от 09.10.19. Нарушение вентиляции легких по смешанному типу с преобладанием обструктивных нарушений. Выраженные обструктивные нарушения. ОФВ₁ = 45%. Генерализованная обструкция. ЖЕЛ снижена до 73% от должного. При сравнении с 02.10.19 (через неделю на фоне терапии) положительная динамика в виде увеличения всех показателей. ЖЕЛ 2,81 л, 73,38%; ОФВ₁ 1,33 л, 45,11%, ОФВ₁/ФЖЕЛ = 47%; МОС₂₅ = 18%, МОС₅₀ = 17%, МОС₇₅ = 18%.

Терапевтическая оценка. В стационаре проводилось лечение форадилом-комби 12/400 2 р/сут, пульмикорт и ипратропия бромид + фенотерол через небулайзер, лазолван, цефтриаксон, конкор, лизиноприл, индапамид, Л-тироксин, омес.

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось. Кашель редкий, меньшей интенсивности. Значительно уменьшилась одышка, увеличилась толерантность к физической нагрузкам. Эпизоды затрудненного дыхания не рецидивируют. Над легкими при форсированном выдохе выслушиваются сухие хрипы. При повторном исследовании ФВД отмечается положительная динамика через 7 дней терапии. Больного много лет беспокоило при ухудшении состояния прогрессирование одышки, увеличении количества мокроты, в связи с чем пациент использовал препарат беродуал, однако недавно начал приобретать более доступный препарат ипратропия бромид + фенотерол (Астмасол-СОЛОфарм). Со слов больного, какой-либо разницы в эффекте терапии не отметил, оценил удобство использования препарата.

Рекомендации

- форадил-комби 12/400 мкг 2 раза в день,
- спирива-респимат 2,5 мкг 2 ингаляции днем,
- при неотложном состоянии – небулайзерные ингаляции: ипратропия бромид + фенотерол по 2 ампулы + физиологический раствор по 1 ампуле 3 раза в день, суспензия пульмикорт 0,5 мг/мл по 1–2 небуле 2 раза в день,

- вакцинопрофилактика: Превенар 13 – однократно, Пневмо 23 1 раз в 5 лет (сначала вводится Превенар 13, затем, не менее чем через 8 нед. – Пневмо 23),
- ежегодная противогриппозная вакцинация в осеннее время,
- кардиологическая терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере данного клинического примера можно говорить о необходимости рекомендаций приема короткодействующих бронходилататоров

для купирования респираторных симптомов ипратропия бромидом и фенотеролом в форме раствора для небулайзера, несмотря на постоянный фоновый прием базисной терапии пролонгированных М-холинолитиков и бета-агонистов [19], и о возможности рекомендовать полноценное замещение терапии купирования респираторных симптомов ипратропия бромидом и фенотеролом (Астмасол-СОЛОфарм) в форме раствор для небулайзера.



Поступила / Received 29.09.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 12.10.2020
 Принята в печать / Accepted 12.10.2020

Список литературы

1. Петров В.И., Лопухова В.А., Тарасенко И.В. Лекарственная терапия бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. *Клиническая медицина*. 2012;90(3):59–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18044929>.
2. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Симпатомиметики при тяжелом обострении бронхиальной астмы. *PMЖ*. 2000;(4):166–173. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Simpatomimetiki_pri_tyaghelom_obostrenii_bronhialnoy_astmy/.
3. Авдеев С.Н. Новая бесфреоновая технология ингаляционной терапии. *Consilium Medicum*. 2005;7(1). Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/pulmo/05_01/27.shtml.
4. Самойленко В.А. Влияние различных видов ингаляционных устройств на эффективность лечения бронхиальной астмы. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012;(1):6–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17696603>.
5. Степанян И.Э. Комбинированная бронхорасширяющая терапия при обострении хронических бронхообструктивных заболеваний и остро-развившемся бронхообструктивном синдроме. *Consilium Medicum* 2012;(11):5–7. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20212775>.
6. Шмелев Е.И. Бесфреоновые жидкостные ингаляторы в лечении обструктивных заболеваний легких. *PMЖ*. 2002;23:1063–1065. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Besfreonovye_ghidkostnye_ingalyatory_v_lechenii_obstruktivnyh_zabolevaniy_legkih/.
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014;(6):11–24. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
8. Janson C., Malinovschi A., Amaral A.F.S., Accordini S., Bousquet J., Buist A.S. et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900561. doi: 10.1183/13993003.00561-2019.
9. Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. *Lancet*. 1997;350(Suppl 2):18–23. doi: 10.1016/s0140-6736(97)90032-5.
10. Huchon G., Hofbauer P., Cannizzaro G., Iacono P., Wald F. Comparison of the safety of drug delivery via HFA- and CFC-metered dose inhalers in CAO. *Eur Respir J*. 2000;15:663–669. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15d07.x.
11. Kässner F., Hodder R., Bateman E.D. A review of ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide (Berodual®) delivered via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2004;64(15):1671–1682. doi: 10.2165/00003495-200464150-00005.
12. Maesen F.P., Greefhorst L.P., Smeets J.J., Wald F., Cornelissen P.J.G. Therapeutic equivalence of a novel HFA134a-containing metered-dose inhaler and the conventional CFC inhaler (Berodual) for the delivery of a fixed combination of fenoterol/ipratropium bromide. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study in patients with asthma. *Respiration*. 1997;64(4):273–280. doi: 10.1159/000196686.
13. Miravittles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Topics Respir Med*. 2011;6(16):15–20. doi: 10.4147/HTR-111615.
14. Rodrigo C., Rodrigo G. How often should beta-agonists be administered? *Chest*. 1998;113(5):1427–1428. doi: 10.1378/chest.113.5.1427.
15. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000;320:1368–1373. doi: 10.1136/bmj.320.7246.1368.
16. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol*. 2008;104(2):94–103. doi: 10.1152/jappphysiol.00329.2007.
17. Vincken W., Bantje T., Middle M.V., Gerken F., Moonen D. Long-Term Efficacy and Safety of Ipratropium Bromide plus Fenoterol via Respimat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) versus a Pressurized Metered-Dose Inhaler in Asthma. *Clin Drug Investig*. 2004;24(1):17–28. doi: 10.2165/00044011-200424010-00005.
18. Визель А.А., Визель И.Ю. Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации. *Медицинский совет*. 2019;(15):17–21. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-17-21.

References

1. Petrov V.I., Lopuhova V.A., Tarasenko I.V. Drug therapy for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: evidence-based medicine and real clinical. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2012;90(3):59–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18044929>.
2. Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Sympathomimetics for severe exacerbation of bronchial asthma. *RMZH = RMJ*. 2000;(4):166–173. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Simpatomimetiki_pri_tyaghelom_obostrenii_bronhialnoy_astmy/.
3. Avdeev S.N. New freon-free technology of inhalation therapy. *Consilium Medicum*. 2005;7(1). (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/pulmo/05_01/27.shtml.
4. Samoylenko V.A. Influence of different types of inhalation devices on the effectiveness of treatment of bronchial. *Atmosfera. Pulmonologiya i allergologiya*. 2012;(1):6–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17696603>.
5. Stepanian I.E. Combined bronchodilator therapy for exacerbation of chronic bronchoobstructive diseases and acute bronchobstructive syndrome. *Consilium Medicum* 2012;(11):5–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20212775>.
6. Shmelev E.I. Freon-free liquid inhalers in the treatment of obstructive pulmonary. *RMZH = RMJ*. 2002;23:1063–1065. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/Besfreonovye_ghidkostnye_ingalyatory_v_lechenii_obstruktivnyh_zabolevaniy_legkih/.
7. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2014;(6):11–24. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
8. Janson C., Malinovschi A., Amaral A.F.S., Accordini S., Bousquet J., Buist A.S. et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900561. doi: 10.1183/13993003.00561-2019.
9. Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. *Lancet*. 1997;350(Suppl 2):S118–S123. doi: 10.1016/s0140-6736(97)90032-5.
10. Huchon G., Hofbauer P., Cannizzaro G., Iacono P., Wald F. Comparison of the safety of drug delivery via HFA- and CFC-metered dose inhalers in CAO. *Eur Respir J*. 2000;15:663–669. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15d07.x.
11. Kässner F., Hodder R., Bateman E.D. A review of ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide (Berodual®) delivered via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2004;64(15):1671–1682. doi: 10.2165/00003495-200464150-00005.
12. Maesen F.P., Greefhorst L.P., Smeets J.J., Wald F., Cornelissen P.J.G. Therapeutic equivalence of a novel HFA134a-containing metered-dose

- inhaler and the conventional CFC inhaler (Berodual) for the delivery of a fixed combination of fenoterol/ipratropium bromide. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study in patients with asthma. *Respiration*. 1997;64(4):273–280. doi: 10.1159/000196686.
13. Miravittles M. The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Topics Respir Med*. 2011;6(16):15–20. doi: 10.4147/HTR-111615.
 14. Rodrigo C., Rodrigo G. How often should beta-agonists be administered? *Chest*. 1998;113(5):1427–1428. doi: 10.1378/chest.113.5.1427.
 15. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ*. 2000;320:1368–1373. doi: 10.1136/bmj.320.7246.1368.
 16. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F. et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol*. 2008;104(2):94–103. doi: 10.1152/jappphysiol.00329.2007.
 17. Vincken W., Bantje T., Middle M.V., Gerken F., Moonen D. Long-Term Efficacy and Safety of Ipratropium Bromide plus Fenoterol via Respimat® Soft Mist™ Inhaler (SMI) versus a Pressurised Metered-Dose Inhaler in Asthma. *Clin Drug Investig*. 2004;24(1):17–28. doi: 10.2165/00044011-200424010-00003.
 18. Videl A.A., Videl I.Yu. Global initiative gold and national recommendations on the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the place of double bronchodilation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):17–21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-17-21.

Информация об авторах:

Цветкова Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: oatsvetkova@mail.ru

Воронкова Ольга Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Information about the authors:

Olga A. Tsvetkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: oatsvetkova@mail.ru

Olga O. Voronkova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Department of Hospital Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia