

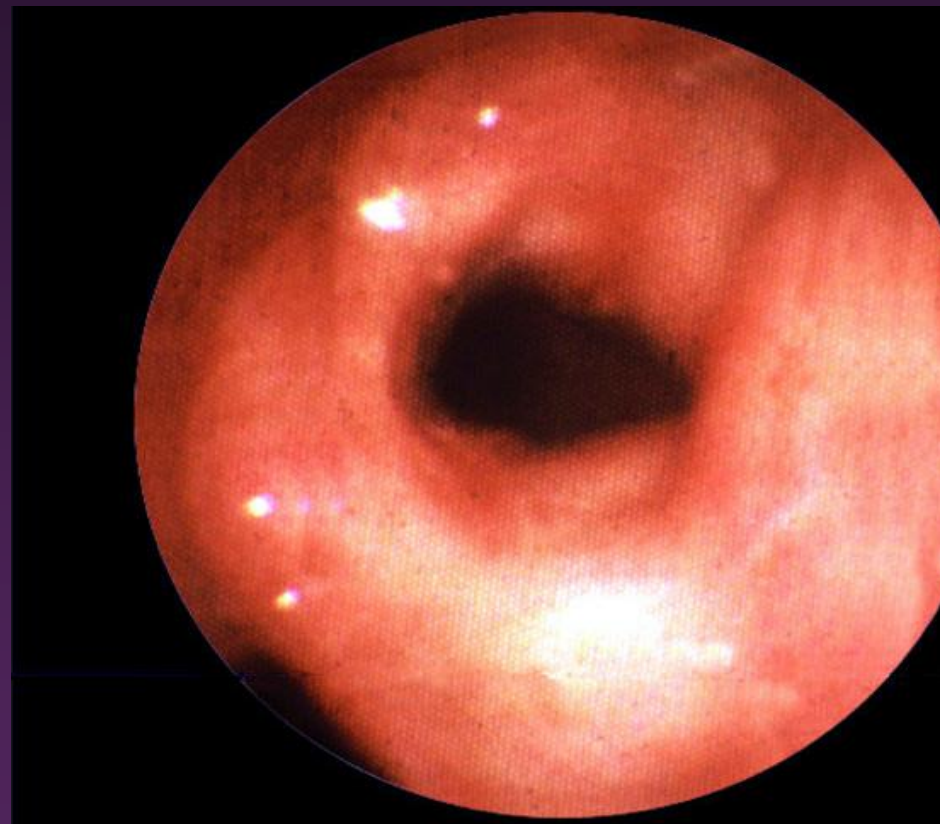


# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА БРОНХИАЛЬНУЮ ПРОХОДИМОСТЬ

# БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ

остояние, сопровождающееся периодически возникающими приступами экспираторной одышки вследствие бронхоспазма, отека слизистой оболочки бронхов и нарушения секреции бронхиальных желез.

ронхообструктивный синдром может возникнуть при многих патологических состояниях, однако в значительном числе случаев основной причиной является бронхиальная астма (БА).



# Бронхиальная астма

это хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей, ведущим клиническим проявлением которого является бронхо-обструктивный синдром.

**Бронхиальная астма** - это хроническое и широко распространенное заболевание, которым страдает 15 миллионов жителей планеты. Распространенность Б. колеблется от 4 до 8% (9% детей и около 5% взрослых) тенденцией к росту в последние годы. Ежегодно астма является причиной 180 000 смертельных исходов.



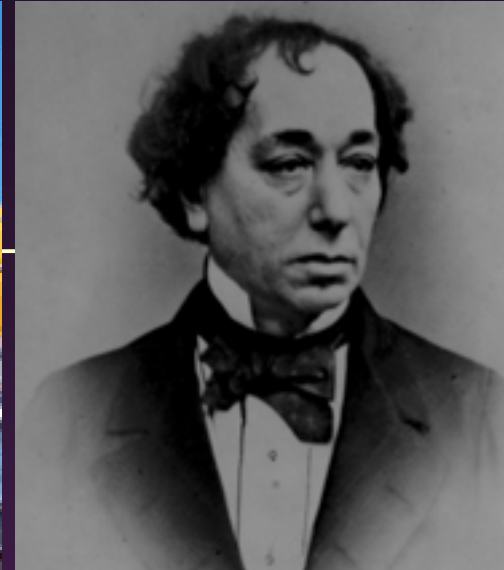
**Antonio Vivaldi**



**Elizabeth Taylor**



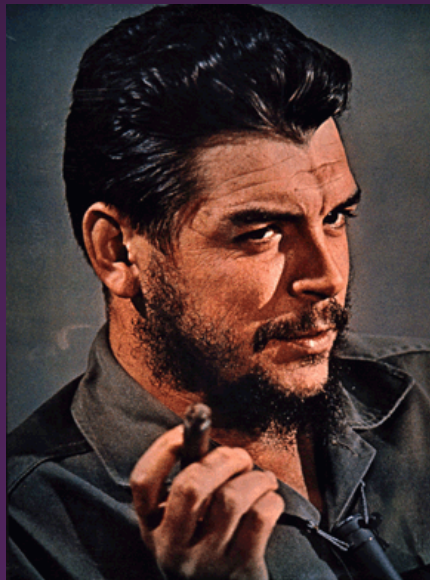
**John F. Kennedy**



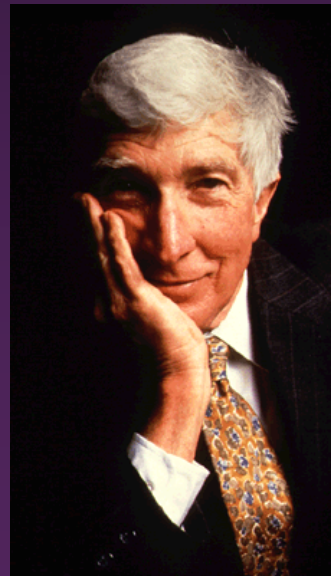
**Benjamin Disraeli**



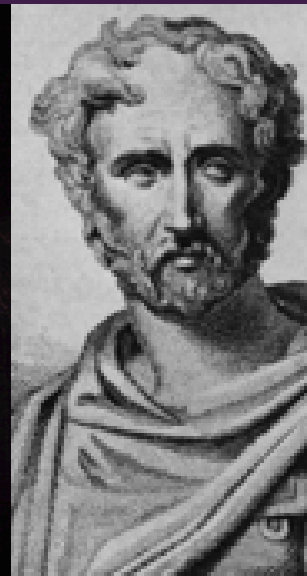
**T. Roosevelt**



**Che Guevara**



**John Updike**



**Pliny**



**Charles Dickens**

# Различия между ХОБЛ и астмой

## Астма

Чувствительный агент

Воспаление д/п при астме  
CD4+ Тлимфоциты  
эозинофилы

## ХОБЛ

Раздражающий агент, напр.  
Курение сигарет, газы, пыль

Воспаление д/п при ХОБЛ  
CD8+ Т лимфоциты  
Макрофаги  
нейтрофилы

Обратимая

**Бронхиальная обструкция**

Необратимая,  
прогрессирующая

## Факторы риска развития БА

Могут быть разделены на внутренние и внешние.

**К внутренним факторам** относятся наследственная предрасположенность, обусловленная, очевидно, дисгормональными нарушениями, повышенным синтезом иммуноглобулинов (Ig) класса E и особенностями распределения в бронхиальном дереве антигенов главного комплекса гистосовместимости.

**Внешними факторами** являются:

неинфекционные аллергены (пылевые, пыльцевые, производственные, лекарственные ( $\beta$ -адреноблокаторы, НПВП) и др.);

инфекционные агенты;

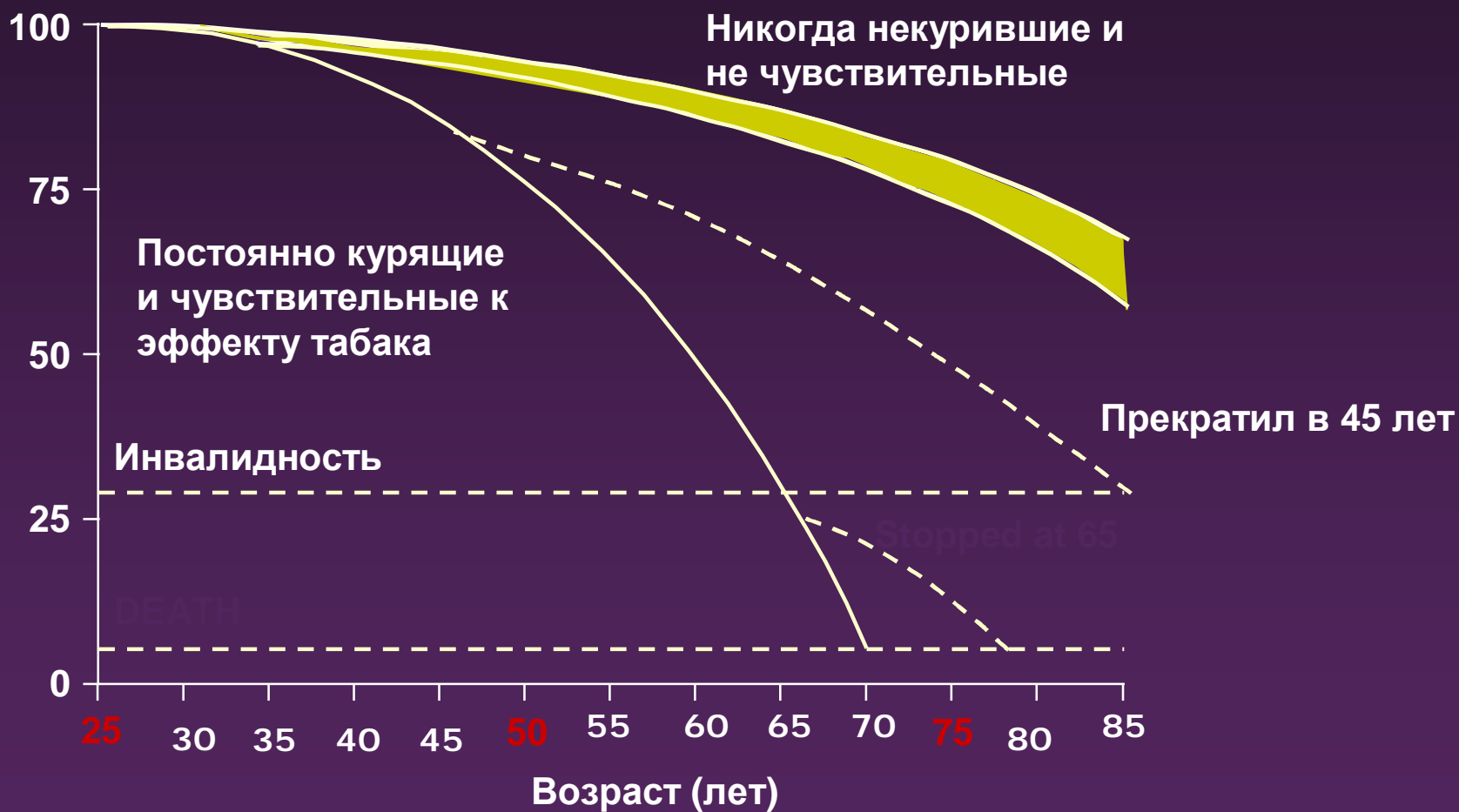
механические и химические раздражители (металлическая, древесная, силикатная, хлопковая пыль, дымы (в том числе сигаретный), пары кислот, щелочей и др.);

физические и метеорологические агенты (изменение температуры и влажности воздуха, колебания барометрического давления, магнитного поля и др.);

нервно-психические воздействия.

# Влияние курения на функцию легких

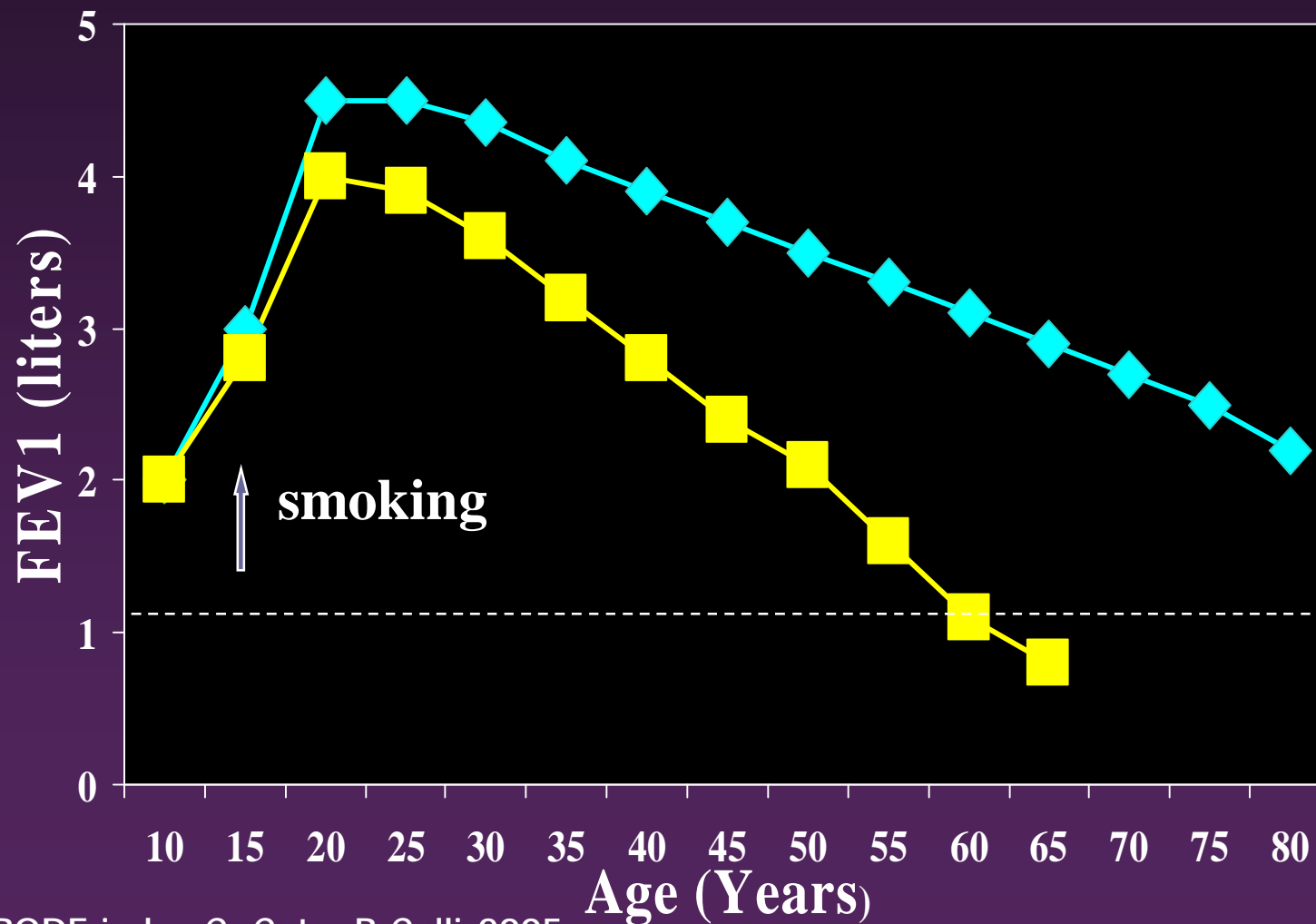
ОФВ<sub>1</sub> (% от должной в 25 лет)



Fletcher & Peto 1977

ERS-ATS COPD Guidelines

# ХОБЛ



BODE index.C. Cote, B.Celli;2005

ERS-ATS COPD Guidelines



# ХОБЛ занимает 4-е место в причине смертности в США и в Европе

- р в последние 20 лет заболеваемость ХОБЛ среди женщин увеличилась в 2 раза

В США причина смерти в 1998	Кол-во
СС-заболевания	724,269
Новообразования	538,947
ЦВЗ (инсульты)	158,060
<b>Заболевания легких (ХОБЛ)</b>	<b>114,381</b>
Травмы (ДТП)	94,828
Пневмония и грипп	93,207
Диабет	64,574
Суициды	29,264
Нефриты	26,265
Хронические заболевания печени	24,936
Другие	469,314

## ПРОГНОЗ ХОБЛ к 2020 г

Станет 3-й причиной смертности и 5-й - причиной приводящей к хронической инвалидности больных.

Если в 1990 г смертность от ХОБЛ составила 4% (> 2 млн), то она увеличится до 7% (4-5 млн).

Viegy G et al. *Respiration*, 2001; 68: 4-19

ERS-ATS COPD Guidelines

## **Обструкция дыхательных путей бывает 4 форм:**

**острая** – ведущий механизм бронхоконстрикции, за счет спазма гладкомышечного слоя бронхиол;

**подострая** – ведущий механизм - отек слизистой оболочки дыхательных путей;

**хроническая** – ведущий механизм - образование вязкого бронхиального секрета, который закупоривает терминальный отдел бронхов (течение особенно тяжелое);

**склеротическая** – возникает вследствие склеротического процесса в стенке бронхов.

# Механизм формирования бронхиальной обструкции:

---

гиперреактивность бронхов;

воспаление дыхательных путей;

ингаляция аллергена;

нейрогенный контроль дыхательных путей.

# Гиперреактивность бронхов

## Прямая

этахолин и гистамин вызывают бронхообструкцию прямым путем, стимулируя гладкую мускулатуру бронхов.

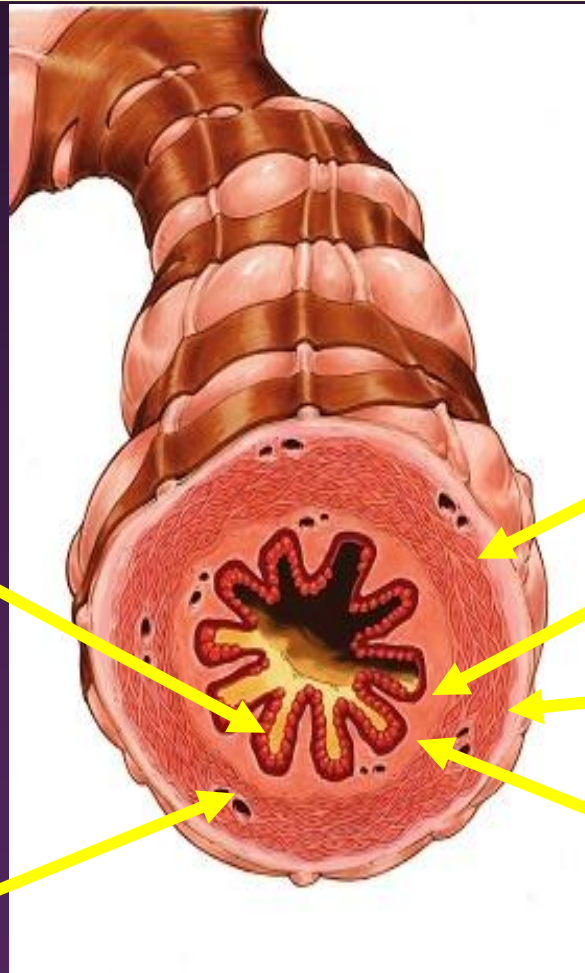
## Непрямая

Физическая нагрузка, гипер- и гипосемия, стресс и гипоксия действуют непрямым путем, освобождая бронхоконстрикторные вещества из тучных клеток, а двуокись азота и брадикинин – путем влияния на сенсорные нейроны.

# Патогенез астмы

Обструкция  
дыхательных путей и  
симптомы:  
§ Спазм бронхов  
Закупорка слизию  
Отек слизистой

Клетки воспаления  
инфильтрация /  
активация



Ремоделирование:  
Повышенная  
васкуляризация

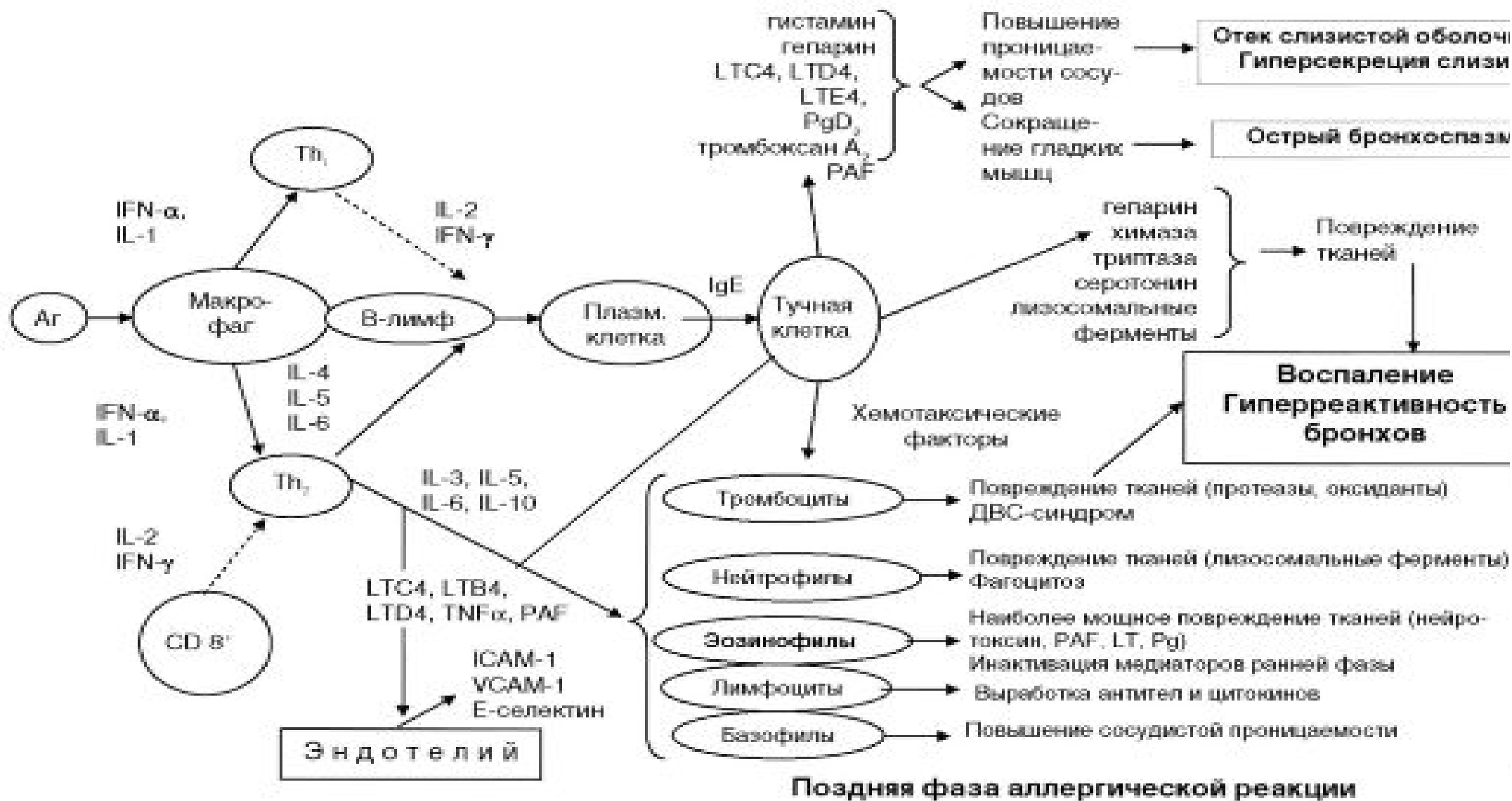
Разрушение эпителия

Гиперплазия гладкой  
мышечности бронхов

Утолщение ретикулярной  
базальной мембраны

# ПАТОГЕНЕЗ БА

## Ранняя фаза аллергической реакции



# БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

БА представляет собой хроническое воспаление дыхательных путей, лежащее в основе клинической картины заболевания.

В патогенезе БА решающую роль играет воспалительная реакция бронхиального дерева.

В формировании бронхиальной обструкции можно выделить три фазы:

- острый бронхоспазм;
- отек слизистой оболочки и гиперсекреция слизи;
- воспаление и ремоделирование бронхов.



## Морфологические изменения при БА

Воспалительная инфильтрация бронхов с наличием в инфильтрате большого количества тучных клеток, Т - лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов;

Скопление вязкой слизи в просвете бронхов;

Десквамация бронхиального эпителия, возрастание количества бокаловидных клеток и их гиперфункция; резкое снижение функции мерцательного эпителия;

Гиперфункция подслизистых желез;

Интерстициальный отек, повышенная микрососудистая проницаемость;

Нарушение микроциркуляции;

Склероз стенки бронхов (при длительном течении)

## Диагностика ХОБЛ

Диагноз ХОБЛ следует заподозрить у всех лиц с одышкой, хроническим кашлем или хроническим отхождением мокроты и с воздействием характерных для этой болезни факторов риска в анамнезе, особенно курение табака.

Клинический диагноз ХОБЛ должен быть подтвержден с помощью спирометрии. Постбронходилатационный показатель объем форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированная жизненная емкость легких (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) <0,70 подтверждает наличие персистирующего ограничения воздушного потока и, следовательно, ХОБЛ.

Целями оценки ХОБЛ являются определение степени тяжести заболевания, определение его влияния на состояние здоровья пациента и определение риска будущих неблагоприятных событий (обострение заболевания, госпитализации, смерть), для того, чтобы управлять терапией.

Лечение ХОБЛ обходится дороже по сравнению с астмой, 50%-75% приходится на лечение обострений

### Факторы риска

Самым важным фактором риска является курение табака во всем мире. Другими факторами риска являются профессиональные вредности, загрязнение окружающей среды и астма.

### Provocative factors

- Курение
- Социально-экономические
- Профессия
- Окружающая среда (поллютанты)
- Перинатальные факторы и заболевания в детстве
- Повторяющиеся бронхо-легочные инфекции
- Питание

# Классификация степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ, основанная на постбронходилатационном ОФВ1



У пациентов с ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,70:

OLD1: обязного	Легкая	ОФВ1 ≥ 80% от ФЖЕЛ
OLD2: обязного	Средней тяжести	50% ≤ ОФВ1 < 80% от ФЖЕЛ
OLD3: обязного	Тяжелая	30% ≤ ОФВ1 < 50% от ФЖЕЛ
OLD4: обязного	Крайне тяжелая	ОФВ1 < 30% от ФЖЕЛ

# Диагностика ХОБЛ: Спирометрия

Тяжесть	После бронхолитика FEV1/FVC	FEV1 % ДВ
<p>полностью обратимой</p> <p>ISK</p> <p>льные, кто:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>курит или имеет контакт с поллютантами</li> <li>имеет кашель, мокроту или одышку</li> <li>имеет семейный анамнез заболеваний легких</li> </ul>	>0.7	3
легкая	£0.7	3
средняя	£0.7	50–
желая	£0.7	30–
чень тяжелая	£0.7	<

## Основополагающим документом

лечению ХОБЛ в амбулаторных условиях является доклад GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (пересмотр 2015 г.).

Для определения категории пациентов и объема фармакотерапии необходимо оценить следующие аспекты заболевания:

**Симптомы** (используют валидизированные опросники, в частности тест оценки ХОБЛ (CAT) или клинические опросники, для оценки только одышки используют модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (MRC);

**степень ограничения скорости воздушного потока** (**низкий риск GOLD 1-2; высокий риск GOLD 3–4**) (с помощью спирометрии);

**риск обострений** (количество обострений в год, наличие госпитализаций) (**низкий риск** - < 1 в год и не было госпитализаций из-за обострения; **высокий риск** -  $\geq 2$  в год или  $\geq 1$  госпитализацией);

**сопутствующие заболевания** (ССЗ, остеопороз, депрессия и тревожность, дисфункция скелетных мышц, метаболический синдром, рак легких).

## Интегральная оценка ХОБЛ

Категория пациентов	Характеристики	Спирометрическая классификация	Число обострений в год	CAT	mMR
	Низкий риск, меньше симптомов	GOLD 1-2	$\leq 1$	$< 10$	0-1
	Низкий риск, больше симптомов	GOLD 1-2	$\leq 1$	$\geq 10$	$\geq 2$
	Высокий риск, меньше симптомов	GOLD 3-4	$\geq 2$	$< 10$	0-1
	Высокий риск, больше симптомов	GOLD 3-4	$\geq 2$	$\geq 10$	$\geq 2$

# ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

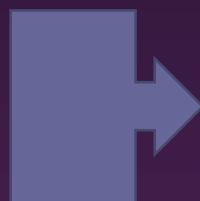
При установлении диагноза ХОБЛ эффективная терапия должна основываться на индивидуальной оценке наблюдаемых симптомов и будущих рисков:

Снять симптомы

Увеличить переносимость

Физической нагрузки

Улучшить состояние пациента



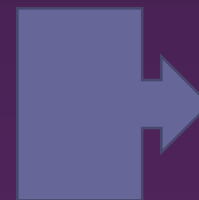
СНИЗИТЬ ВЫРАЖЕННОСТЬ СИМПТОМОВ

**И**

Предотвратить прогрессирование заболевания

Предотвратить и купировать обострения

Снизить смертность



СНИЗИТЬ РИСК



# Лечение ХОБЛ в стабильном состоянии

Лекарственные средства

Длительная терапия кислородом

Легочная реабилитация

Питание

Хирургическое лечение

Сон

Воздушные путешествия

# Лекарственные средства при ХОБЛ:

Могут уменьшать или прерывать симптомы, увеличить объем физических нагрузок, снижать количество и тяжесть обострений, улучшать статус здоровья

В настоящее время нет ЛС, которые могли бы изменить уровень снижения ФВД

Изменения в ФВД после краткого лечения любыми ЛС не помогают предсказать клинического исхода

Ингаляционный способ применения ЛС является предпочтительным

# Лекарственные средства при ХОБЛ:

После применения бронхолитиков изменения в ОФВ<sub>1</sub> могут быть незначительными, однако они часто сопровождаются существенными изменениями в объеме легких, приводящими к уменьшению имеющейся одышки.

Комбинация препаратов из различных групп оказывает большее изменение в параметрах спирометрии и симптомах, чем когда они применяются отдельно

Наиболее распространенными являются 3 типа бронхолитиков: β<sub>2</sub>-агонисты, антихолинергические ЛС и метилксантины.

# Фармакотерапия ХОБЛ стабильного течения



Группа пациентов	Рекомендуемая терапия первой линии	Альтернативная терапия	Другая возможная терапия
А	Короткодействующий АХЭ препарат по потребности <b>или</b> короткодействующий β2-агонист по потребности	Длительнодействующий АХЭ препарат <b>или</b> длительнодействующий β2-агонист <b>или</b> короткодействующий β2-агонист <b>и</b> короткодействующий АХЭ препарат	Теофиллин
В	Длительнодействующий АХЭ препарат <b>или</b> длительнодействующий β2-агонист	Длительнодействующий АХЭ препарат <b>и</b> длительнодействующий β2-агонист	Короткодействующий β2-агонист <b>и/или</b> короткодействующий АХЭ препарат Теофиллин
С	Ингаляционный ГКС + длительнодействующий β2-агонист <b>или</b> длительнодействующий АХЭ препарат	Длительнодействующий АХЭ препарат <b>и</b> длительнодействующий β2-агонист <b>или</b> длительнодействующий АХЭ препарат <b>и</b> ингибитор ФДЭ-4 <b>или</b> длительнодействующий β2-агонист <b>и</b> ингибитор ФДЭ-4	Короткодействующий β2-агонист <b>и/или</b> короткодействующий АХЭ препарат Теофиллин
D	Ингаляционный ГКС + длительнодействующий β2-агонист <b>и/или</b> длительнодействующий АХЭ препарат	Ингаляционный ГКС + длительнодействующий β2-агонист <b>и</b> длительнодействующий АХЭ препарат <b>или</b> ингаляционный ГКС + длительнодействующий β2-агонист <b>и</b> ингибитор ФДЭ-4 <b>или</b> длительнодействующий АХЭ препарат <b>и</b> длительнодействующий β2-агонист <b>или</b> длительнодействующий АХЭ препарат <b>и</b> ингибитор ФДЭ-4	Карбоцистеин N-ацетилцистеин Короткодействующий β2-агонист <b>и/или</b> короткодействующий АХЭ препарат Теофиллин

# Бронхолитики при ХОБЛ:

**$\beta$ 2-агонисты КД могут увеличивать толерантность к ф/н**

**ИБ (4 раза/день) может улучшать статус здоровья на период > 3-х мес**

**Комбинация бронхолитиков КД (salbutamol/ipratropium) вызывает большее изменение в спирометрических показателях на период >3-х мес, чем их прием отдельности**

**$\beta$ 2-агонисты ДД улучшают статус здоровья больше, чем регулярный прием ИБ. Дополнительно они уменьшают симптомы, прием  $\beta$ 2-агонистов КД (средств спасательной медицины) и удлиняют время между обострениями**

**Комбинация  $\beta$ 2-агонистов ДД и ИБ приводит к меньшим обострениям, а с теофиллином – больше спирометрических изменений, чем когда они принимаются в отдельности**

**Тиотропиум бромид улучшает статус здоровья и снижает частоту обострений госпитализаций по сравнению с плацебо и регулярным приемом ИБ**

## Рекомендации по применению бронхолитиков

И для  $\beta_2$ -агонистов и для антихолинергических препаратов предпочтительно использовать длительнодействующие лекарственные формы.

При отсутствии улучшения при применении монотерапии следует назначить комбинацию короткодействующего и длительнодействующего  $\beta_2$ -агониста и антихолинергического препарата.

Ингаляционные бронхолитики предпочтительнее таблетированных форм, поскольку ингаляционные препараты более эффективны и оказывают меньше побочных эффектов.

Теофиллин обладает сравнительно низкой эффективностью и вызывает развитие побочных эффектов, в связи с чем его следует применять только в ситуации, когда другие бронхолитики недоступны или чрезмерно дороги для длительной терапии.

# КС при ХОБЛ:

ГКС действуют на многие механизмы воспалительного каскада, однако их эффект при ХОБЛ отличается от эффекта при астме

У больных, более тяжелых, (обычно при снижении ОФВ<sub>1</sub> <50% ДВ), имеются данные, что ИГКС может снижать частоту обострений в течение года

## Рекомендации по применению ГКС и ингибиторов ФДЭ-4



Отсутствуют данные, позволяющие рекомендовать короткий курс пероральных ГКС для выявления пациентов с ХОБЛ, положительно отвечающих на применение ингаляционных ГКС или других препаратов.

Длительное лечение ингаляционными ГКС рекомендуется пациентам с тяжелым или крайне тяжелым ограничением скорости воздушного потока и частыми обострениями, не поддающимися адекватному контролю путем применения длительнодействующих бронхолитиков.

При ХОБЛ не рекомендуется длительная монотерапия пероральными ГКС, поскольку она менее эффективна, чем комбинация ингаляционных ГКС и длительнодействующий  $\beta_2$ -агонистов.



## Рекомендации по применению ГКС и ингибиторов ФДЭ-4

Длительное лечение ИГКС следует назначать только по показаниям, потому что длительное применение этих препаратов приводит к повышению риска пневмоний и, возможно, к некоторому увеличению риска переломов.

Ингибитор ФДЭ – 4 рофлумиласт может использоваться для снижения частоты обострений у пациентов с хроническим бронхитом, тяжелой или крайне тяжелой ХОБЛ и частыми обострениями, не поддающимися адекватному контролю путем применения длительнодействующих бронхолитиков.

# Лекарственные формы и дозы препаратов, применяемых при ХО

Препарат	Длительность действия, ч.	Лекарственные формы и дозы
<b>Бронхолитики</b>		
<b>β<sub>2</sub>-агонисты</b>		
<b>Сальбутамол</b>		
Сальбутамол	4-6	Дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) 100 – 200 мкг Р-р для небулайзера 1 мг/мл Сироп внутрь 0,05%
Формотерол	4-6	ДАИ и ПИ 100, 200 мкг Р-р для небулайзера 5 мг/мл Таблетки 5 мг Сироп внутрь 0,024% Ампулы д/ин 0,1; 0,5 мг
Салибуталин	4-6	Порошковый ингалятор (ПИ) 400, 500 мкг Таблетки 2,5; 5 мг
<b>β<sub>2</sub>-агонисты пролонгированного действия</b>		
Салметерол	12	ДАИ и ПИ 4,5 – 12 мкг Р-р для небулайзера фл. по 20 мкг в 2 мл раствора
Формотерол	12	ДАИ и ПИ 25 – 50 мкг
Редуктор	24	ПИ 75 – 300 мкг
<b>Антихолинергические препараты</b>		
<b>Скоростнодействующие</b>		
Ипратропия бромид	6-8	ДАИ 20, 40 мкг Р-р для небулайзера 0,25 – 0,5 мг/мл
Тропиолия бромид	7-9	ДАИ 100 мкг Р-р для небулайзера 1,5 мг/мл
<b>Пролонгированные</b>		
Тропиолия бромид	24	ПИ 18 мкг; ингалятор «мягкого тумана» (МТ) 5 мкг
Уретапия бромид	12	ПИ 322 мкг

# Лекарственные формы и дозы препаратов, применяемых при ХОБЛ



препарат	Длительность действия, ч.	Лекарственные формы и дозы
<b>Комбинация короткодействующих <math>\beta_2</math> – агонистов и антихолинергических препаратов в одном ингалято</b>		
Салметерол/ипратропий	6-8	ДАИ 200/80 мкг Р-р для небулайзера 1,25/ 0,5 мг/мл
Формотерол/ипратропий	6-8	МТ 100/20 мкг
<b>Комбинация длительнодействующих <math>\beta_2</math> – агонистов и антихолинергических препаратов в одном ингаляторе</b>		
Салметерол/аклидиний	12	ПИ 12/340 мкг
Формотерол/гликопирроний	24	ПИ 85/43 мкг
Вантерол/умеклидиний	24	ПИ 25/62,5 мкг
<b>Метилксантины</b>		
Теофиллин	Варьирует, до 24	Таблетки 200 – 600 мг Ампулы д/ин 240 мг
Теофиллин медленного высвобождения	Варьирует, до 24	Таблетки 100 – 600 мг

# Лекарственные формы и дозы препаратов, применяемых при ХОБП



Препарат	Длительность действия, ч.	Лекарственные формы и дозы
<b>Ингаляционные ГКС</b>		
Беклометазон	$T_{1/2}$ 0,1 – 0,2	ДАИ и ПИ 50 – 400 мкг Р-р для небулайзера 0,2 – 0,4 мг/мл
Будесонид	$T_{1/2}$ 2,8	ПИ 100, 200, 400 мкг Р-р для небулайзера 0,2; 0,25; 0,5 мг/мл
Флутиказон	$T_{1/2}$ 7,8	ДАИ и ПИ 50 – 500 мкг
<b>Комбинация длительнодействующих В<sub>2</sub> – агонистов и ГКС в одном ингаляторе</b>		
Салметерол/беклометазон		ДАИ 6/100
Салметерол/будесонид		ДАИ 4,5/160; ПИ 9/320
Салметерол/мометазон		ДАИ 10/200; 10/400
Формотерол/флутиказон		ПИ 50/100, 250, 500
<b>Системные ГКС</b>		
Преднизолон	4 - 6	Таблетки 5 – 60 мг
Метипреднизолон	4 - 6	Таблетки 4, 8, 16 мг
<b>Ингибиторы ФДЭ - 4</b>		
Теofilласт	24	Таблетки 500 мкг

# Оценка уровня тяжести\*.

**р** \*амбулаторный (уровень I), требующие госпитализации (уровень II) и острая дыхательная недостаточность (уровень III).

	уровень I	уровень II	уровень III
нез			
Сопутствующие заболевания(СН, ИБС,СД, ХПН)	++	+++	+++
Частые обострения	++	+++	+++
Тяжесть ХОБЛ	легкая/средняя	Легкая/средняя	Тяжелая
Клинические данные			
Оценка гемодинамики	стабильно	стабильно	Стаб/нестаб
Функция дыхательных мышц, тахипное	Not present	++	
Постоянные симптомы после начала терапии	нет	++	
Лабораторические процедуры			
PaO2/Газы артериальной крови	Нет/да	да	да
Рентген	нет	да	да
Кровь	нет	да	да
«С» ЛС в плазме	нет	да	да
Мокрота (+ и культура)	Если можно	Если можно	Если можно
ЭКГ	нет	да	да
	нет	да	да

# Оценка состояния и лечение

## р Уровень I: амбулаторное лечение

### Образование больных

Проверить технику ингаляций

Решить вопрос о применении спейсера

### БРОНХОЛИТИКИ

$\beta_2$ -агонисты КД и/или ИБ, MDI со спейсером или ручные небулайзеры по потребности

Добавить д $\beta_2$ -агонисты ДД, если больной их не получает

### ГКС (доза может колебаться)

Преднизолон п/о 30–40 мг/день в течение 10-14 дней

Решить вопрос о применении иГКС

### Антибиотики

Назначить, если изменяется цвет мокроты

Выбор должен быть с учетом местной резистентности МО

Amoxicillin/ampicillin, cephalosporins

Doxycycline

Macrolides

Если выбор неудачен, то назначить:

Amoxicillin/clavulanate

Respiratory fluoroquinolones

# Оценка и лечение (2)

## р Уровень II: лечение в стационаре

### Бронхолитики

$\beta_2$ -агонисты КД: salbutamol and/or Ipratropium MDI через спейсер или ручные небулайзеры по потребности

### Кислород (если сатурация < 90% )

### ГКС

Если больной переносит - преднизон 30–40 мг/день п/о в течение 10 – 14 дней

Если больной не переносит п/о, то эквивалентная доза в/в в течение до 14 дней

Решить вопрос о применении иГКС ( MDI или ручной небулайзер)

### Антибиотики (с учетом местной резистентности МО)

Может быть начата терапия при изменении цвета мокроты или количества

Выбор должен быть с учетом местной резистентности

Amoxicillin/clavulanate

Respiratory fluoroquinolones (gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)

Если есть подозрение на *Pseudomonas spp.* и/или другие *Enterobacterales spp.* назначить комбинацию антибиотиков

# Оценка и лечение (3)

**р** Уровень III: Лечение, требующее в специальном отделении или в отделении интенсивной терапии

**Кислород**  
**ИВЛ**

**Бронхолитики**

$\beta_2$ -агонист КД (albuterol, salbutamol) and ipratropium MDI со спейсером, 2 вдоха каждые 2–4 часа  
Если больные на ИВЛ – применять MDI, назначить  $\beta$ -агонисты ДД

**КС**

Если больной переносит, п/о преднизон 30–40 мг/день в течение 10 – 14 дней  
Если не переносит п/о, то эквивалентная доза в/в до 14 дней  
Назначить иГКС (MDI или ручной небулайзер)

**Антибиотики**

**Выбор должен быть с учетом местной резистентности**

**Amoxicillin/clavulanate**

**Respiratory fluoroquinolones (gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)**

**Если есть подозрение на Pseudomonas spp. и/или другие Enterobacterales spp. назначить комбинацию антибиотиков**



# ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



## Препараты, контролирующие течение БА (средства для поддерживающей терапии БА):

Глюкокортикоиды.

Антилейкотриеновые препараты.

Пролонгированные  $\beta_2$ -адреномиметики.

Пролонгированные ксантины.

Кромоны.

Антитела к IgE.

## Препараты неотложной помощи (средства для облегчения симптомов БА):

$\beta_2$ -адреномиметики короткого действия.

Ксантины короткого действия.

Глюкокортикоиды.

Ингаляционные M-холиноблокаторы.

## Вспомогательные препараты:

Муколитики.

Мукорегуляторы.

Мукокинетики.

## Основные положения

по лечению БА изложены в Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA) пересмотра 2015 г. При этом при первичной диагностике и определении объема государственной социальной помощи (конкретному больному или группе больных) можно использовать классификацию БА по степени тяжести заболевания.

БА вызывает такие симптомы, как свистящие хрипы, одышка, ощущение заложенности в груди и кашель. Эти симптомы ассоциируются с переменным ограничением скорости воздушного потока на выдохе, т.е. с трудностью выдоха воздуха и легких вследствие бронхоспазма (сужения бронхов), утолщения стенок бронхов и увеличения продукции слизи.

## ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БА

Степень тяжести БА оценивается ретроспективно по объему терапии, которая требуется для контроля симптомов и обострений.

Легкая БА – это БА, которая контролируется при использовании терапии ступени 1 или 2.

Тяжелая БА – это БА, при которой для поддержания контроля симптомов требуется терапия ступени 4 или 5. Она может быть похожей на БА, которая контролируется из-за недостаточности лечения.

Долгосрочными задачами при лечении БА являются контроль симптомов и уменьшение риска. Цель – уменьшить ущерб для пациента, снизить риск обострений БА, уменьшить повреждение дыхательных путей, снизить побочные эффекты лекарств.

# Цели лечения бронхиальной астмы (GINA, 2015)

Достижение и поддержание контроля

над симптомами БА

Профилактика обострений

Поддержание функций внешнего дыхания на уровнях, близких к нормальным

Поддержание нормального уровня повседневной активности, включая физическую

Минимизация побочных эффектов лекарственной терапии

Профилактика смертности от БА



Лечение БА:

§ начинается с оценки контроля над астмой;

§ направлено на достижение контроля;

§ объем терапии регулярно переоценивается в зависимости от достижения контроля.

## Ступенчатый подход к лечению БА



**ПЕнь 1: Короткодействующий  $\beta_2$  – агонист (КДБА) по потребности парата для контроля БА** (это показано, только если симптомы БА редкывает ночных пробуждений из-за БА, в предшествовавшие 12 мес не бстрений, ОФВ1 в норме).

чие варианты: регулярный прием низких доз ИГКС для пациентов с ристрений.

**ПЕнь 2: регулярный прием низких доз ИГКС плюс прием КДБА пообности.**

чие варианты: антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) мефективны, чем ИГКС; ИГКС/ДДБА уменьшают выраженность симптомовншают ОФВ1 быстрее, чем монотерапия низкими дозами ИГКС, но этотод более дорогостоящий, а частота обострений аналогична таковой приотерпии ИГКС. При чисто сезонной аллергической БА следует немедлеать прием ИГКС и прекратить его через 4 нед после завершениядействия сезонного аллергена. **Теофиллин в низкой дозе** (кроме детейрасте 6-11 лет)

## Ступенчатый подход к лечению БА

**УПЕНЬ 3: либо низкие дозы ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии, плюс КДБА по потребности, либо низкие дозы ИГКС (будесонид (БУД) или беклометазона дипропионат (БДП))/формотерола в качестве и поддерживающей терапии, и препарата неотложной помощи.**

Для пациентов с  $\geq 1$  обострением в предшествовавшие 12 мес стратегия применения в качестве и поддерживающей терапии, и препарата неотложной помощи низких доз БДП/формотерола или БУД/формотерола является более эффективной, чем применение низких доз ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии плюс КДБА по потребности.

Прочие варианты: **средние/высокие дозы ИГКС.** ИГКС в низкой дозе + ЛТГР (или + теофиллин (кроме детей 6-11 лет)).

Для детей (6 – 11 лет): **средние дозы ИГКС.** Прочие варианты: низкие дозы ИГКС/ДДБА.

## Ступенчатый подход к лечению БА

**СТУПЕНЬ 4: Либо низкие дозы ИГКС/формотерола в качестве и поддерживающей терапии, и препарата неотложной помощи, либо средние/высокие дозы ИГКС (БУД ил БДП)/ДДБА в качестве поддерживающей терапии плюс КДБА по потребности.**

Другие варианты: добавление раствора тиотропия в ингаляторе для взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) с обострениями в анамнезе; высокие дозы ИГКС/ДДБА, но при этом побочных эффектов больше, а дополнительная польза мала; дополнительный препарат для контроля заболевания, например АЛТР или (только для взрослых) теофиллин длительного высвобождения.

Для детей (6 – 11 лет): направление на оценку состояния и консультацию к специалисту.

## Ступенчатый подход к лечению БА



**СТУПЕНЬ 5: направление на обследование к специалисту и дополнительная терапия.**

---

дополнительная терапия включает антитела к IgE (омализумаб) при тяжелой аллергической БА. Лечение, основанное на мониторинге анализа мокроты (если это доступно), улучшает клинические исходы.

прочие варианты: добавление раствора тиотропия в ингаляторе для взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) с обострениями в анамнезе. Низкие дозы ПГКС приводят к улучшению состояния у некоторых пациентов, но при этом возникают долгосрочные системные побочные эффекты.

репарат неотложной помощи: КДБА по потребности или ПГКС/формотерол в низкой дозе.



# Препараты, контролирующие течение бронхиальной астмы (средства для поддерживающей терапии БА)

# Препараты глюкокортикоидных гормонов, используемые для лечения БА

Для ингаляционного применения

## 1. Негалогенированные:

Будесонид (Пульмикорт).

## 2. Галогенированные:

### 2.1. Хлорированные:

Беклометазона дипропионат (екотид).

Мометазона фураат (Асманекс).

### 2.2. Фторированные:

Флунисолид (Ингакорт).

Триамцинолона ацетонид (Азмакорт).

Флутиказона пропионат (Фликсотид).

## 1.3. Комбинированные:

- Серетид (флутиказон + сальметерол).

- Симбикорт (будесонид + формотерол).

## р2. Для системного применения

- Преднизолон.
- Метилпреднизолон.

## Механизм лечебного действия глюкокортикоидов при БА

связан с их противовоспалительной активностью. ГК взаимодействуют своими рецепторами, локализованными в цитоплазме клеток-мишеней. После этого происходит модификация образовавшегося комплекса (диссоциация с белком теплового шока) и его проникновение в ядро, где связывается со специфическим глюкокортикоид отвечающим элементом (GRE, glucocorticoid response elements), представляющим собой сегмент ДНК. В результате изменяется транскрипционная активность гена миши, что приводит к повышению или снижению образования иРНК, а следовательно, различных регуляторных белков, в том числе липокортинов.

Липокортины представляют собой семейство белков, обладающих высокой биологической активностью, одним из проявлений которой является блокада фермента фосфолипазы  $A_2$ . Следствием этого является подавление образования простагландинов, тромбоксана (Тх)  $A_2$  и лейкотриенов в начальной стадии (на этапе образования арахидоново-кислоты)

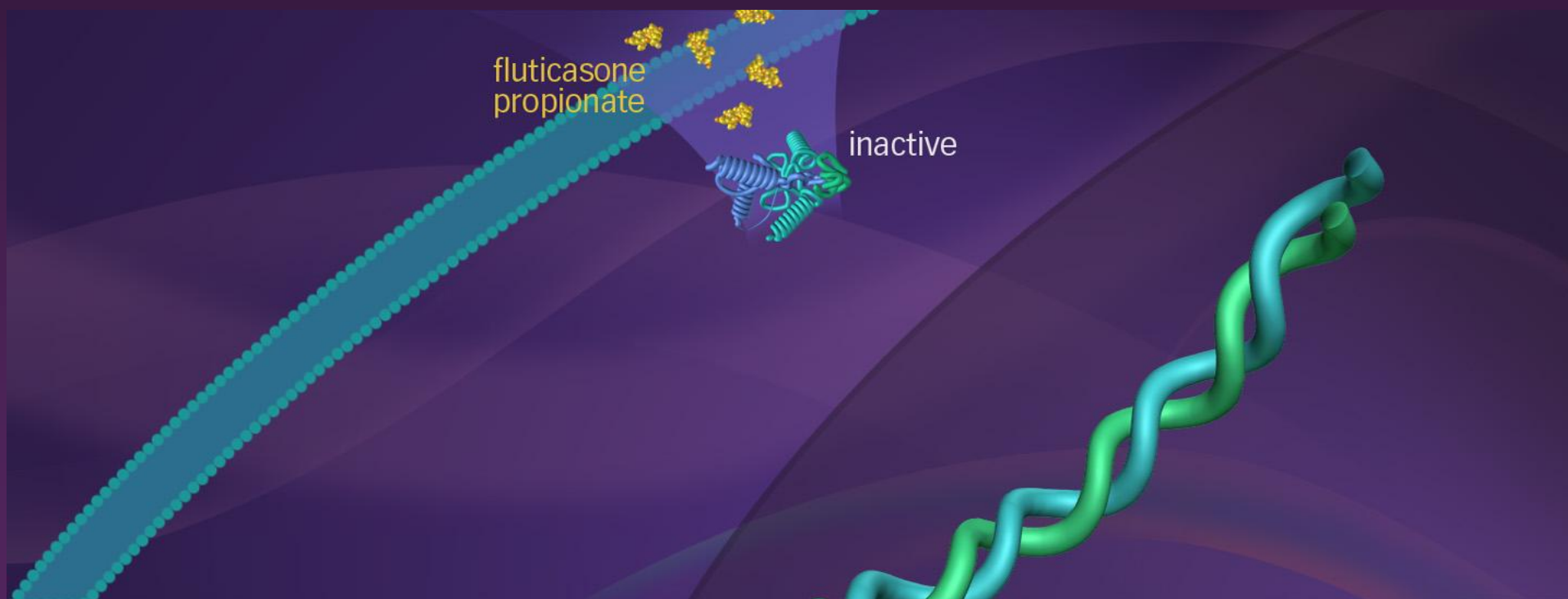
# Механизм лечебного действия глюкокортикоидов при БА

ГК активируют АПФ и нейтральную эндопептидазу, в результате чего ускоряется разрушение брадикинина, участвующего в регуляции сосудистого тонуса, свертывания крови и процессов воспаления.

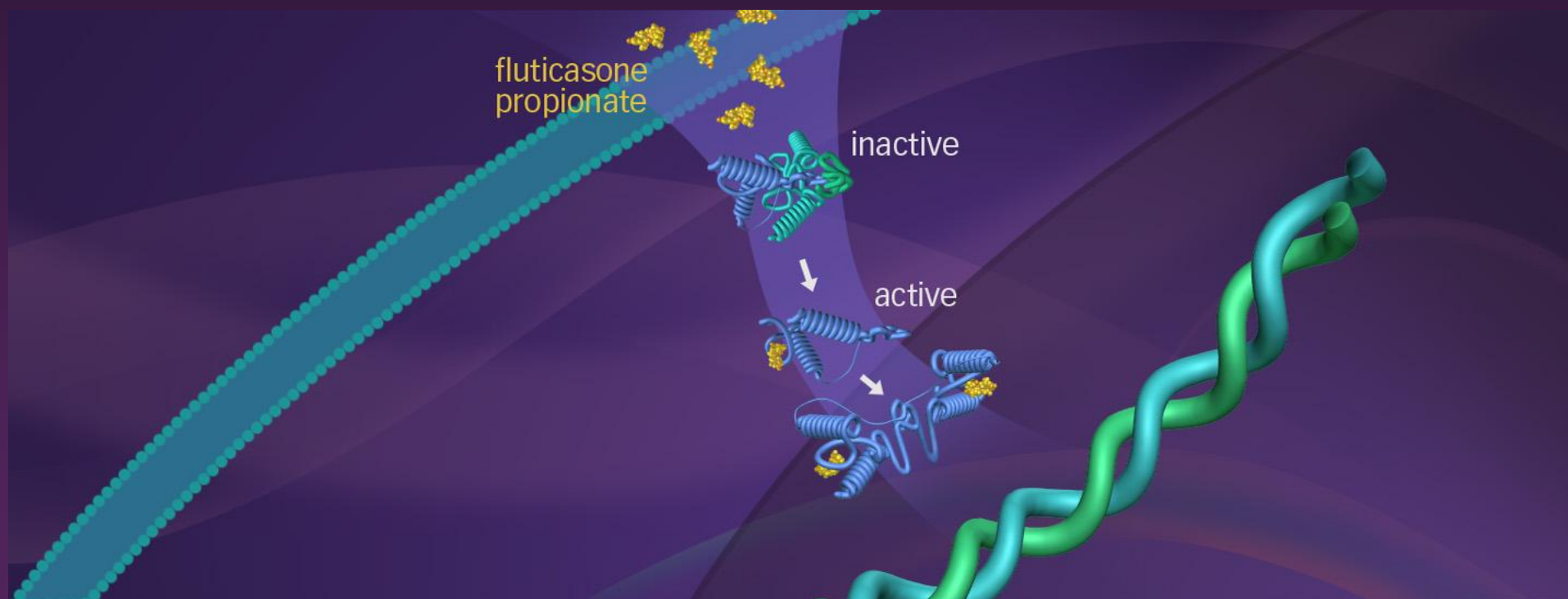
Под влиянием препаратов происходит уменьшение проницаемости стенки сосудов за счет повышения синтеза вазокортина и понижения образования или активности лизосомальных ферментов (протеаз, гиалуронидазы и др.), гистамина, брадикинина, простагландинов и лейкотриенов.

Препараты ГК повышают плотность и активность  $\beta_2$ -адренорецепторов в бронхах, которые в свою очередь запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, приводящих к активации глюкокортикоидного рецептора при меньших концентрациях ГК. Помимо этого, происходит увеличение плотности и активности  $A_2$ -аденозиновых рецепторов, через которые также реализуется бронходилатирующее действие.

Благодаря липофильности кортикостероидные молекулы диффундируют через клеточную мембрану и проникают в цитоплазму клетки.

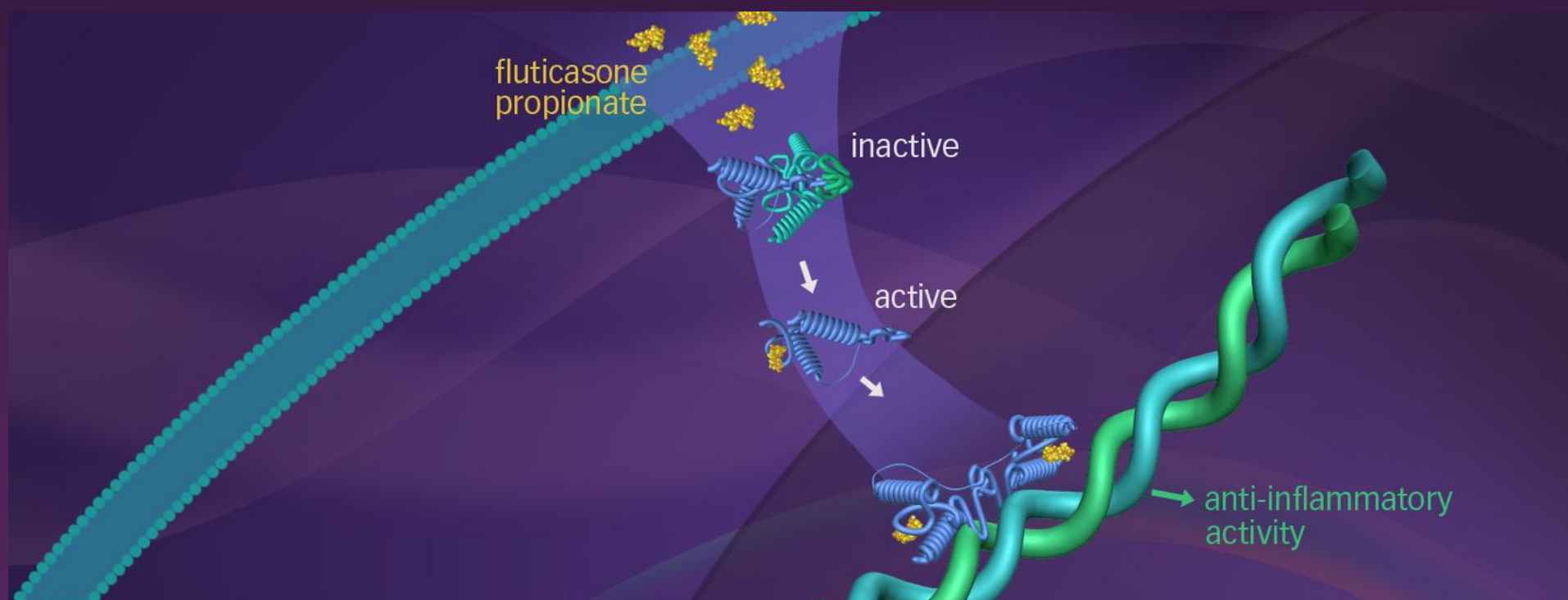


# Проникая в цитоплазму клетки кортикостероидные молекулы формируют активный стероидный рецепторный комплекс.



Этот комплекс проникает через ядерную мембрану и связывается с рецептором-мишенью в участке, называемом элемент глюкокортикоидного ответа (ЭГО).

Затем происходит трансактивация, т.е. подавляется транскрипция провоспалительных веществ клетки и увеличивается транскрипция эндогенных противовоспалительных веществ.



# Основные эффекты глюкокортикостероидов

Клетки-мишени	Действие кортикостероидов
Т-Лф	Торможение пролиферации и секреции цитокинов
Макрофаги	Торможение продукции и секреции цитокинов, арахидонатов
Тучные клетки	Уменьшение числа клеток
Эозинофилы	Торможение продукции и секреции медиаторов, уменьшение числа клеток
Эндотелий	Торможение повышенной проницаемости
Эпителиальные клетки	Торможение продукции и секреции цитокинов, арахидонатов
Клетки гладкой мускулатуры	Повышение экспрессии бета-адренергических рецепторов
Слизистые железы	Торможение секреции



## Фармакокинетика ИГКС

Клинические эффекты ИГК включают снижение выраженности симптомов заболевания, улучшения показателей спирометрии, понижения бронхиальной гиперреактивности, предотвращение обострений и ремоделирования бронхиальной стенки.

Высокая клиническая эффективность и безопасность ИГК в значительной мере определяется особенностями их фармакокинетики. Препараты данной группы обладают достаточно низкой системной биодоступностью (которая складывается из ингаляционной биодоступности и пероральной определяемой количеством вещества, попавшего в ЖКТ после ингаляции).

При использовании ДАИ примерно 10-30% дозы препарата поступает в легкие (80% попадает в ЖКТ), а затем в системный кровоток и печень, где и подвергается метаболизму. Важную роль в формировании общей системной биодоступности ИГК играет эффект «первого прохождения», благодаря которому происходит инактивация большей части лекарственного вещества и снижается выраженность его системного действия.

# Цикл ИГКС в организме человека



**РОТОГЛОТКА**

Отложение  
10-20% ИГКС  
в легких



**ЛЕГКИЕ**

Полная  
абсорбция  
в легких



Абсорбция  
из ЖКТ

**ЖКТ**

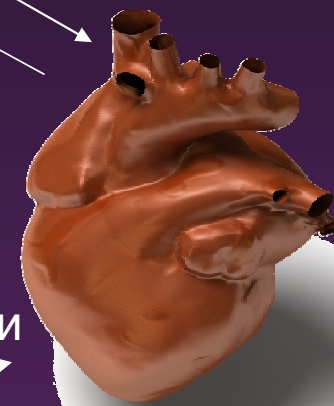
80-90% проглатывается  
(меньше при  
использовании  
спейсера или  
полоскания рта)

**ПЕЧЕНЬ**

Фракция  
оральной  
биодоступности



Инактивация  
при первом  
пассаже



**СИСТЕМНЫЙ  
КРОВОТОК**

Системные  
побочные  
эффекты

## Фармакодинамика ИГКС

Для большинства пациентов, как правило, достаточно назначения ИГКС 1-2 раза в сутки, а при легкой степени БА возможно однократное назначение (при использовании будесонида или мометазона фууроата).

У некоторых больных при тяжелом течении БА допустим четырехкратный режим дозирования.

Однако для того чтобы достигнуть контроля над клиническими проявлениями заболевания, предпочтительнее добавить препарат другого класса к ИГКС, а не увеличивать дозу последнего.

Клинический эффект от проводимой ингаляционной глюкокортикоидной терапии наступает как правило через 3-5 дней (иногда до 4 недель), поэтому начальный эффект от ИГКС может быть оценен не ранее чем через 1 неделю после начала лечения препаратом. Максимальная выраженность эффекта развивается, как правило, к 6-й неделе лечения.

## Фармакодинамика ИГКС

Одними из лучших препаратов ИГКС на сегодняшний день могут быть признаны флутиказона пропионат, будесонид и мометазона фууроат, обладающие небольшой биодоступностью, выраженным эффектом «первого прохождения», высокой клинической эффективностью и оптимальным соотношением цена/эффективность. Препараты могут назначаться один раз в сутки.

# Ингаляционные глюкокортикостероиды

Торговое название	Суточная доза		
	Низкая	Средняя	Высокая
Фликсотид (флутиказон)	200-500 мкг	500-1000 мкг	1000-2000 мкг
Будесонид	200-400 мкг	400-800 мкг	800-1600 мкг
Беклазон (бекламетазон)	400-600 мкг	600-800 мкг	800-2000 мкг

## Комбинированные препараты

Беродуал (фенотерол+ипратропия бромид) 1-2 вд.х3 р/сут

Комбивент (сальбутамола сульфат+ +ипратропия бромид)

Дитек (фенотерола гидробромид+динатрия кромоликат)

Серетид (флутиказона пропионат+сальметерол)

## Системное назначение ГКС

Показано только при купировании приступов БА или тяжелом неконтролируемом течении заболевания.

В первом случае препараты назначаются перорально или внутривенно. Предпочтительным для купирования обострения является системное применение преднизолона, метилпреднизолона или гидрокортизона, а для длительной терапии - преднизолона или метилпреднизолона. Эти препараты обладают минимальным минералокортикоидным эффектом, относительно коротким периодом полувыведения, незначительным действием на поперечно-полосатую мускулатуру. При приступе БА препараты назначаются в течение 5 дней в зависимости от тяжести обострения.

При обострении БА иногда удается ограничиться использованием только пероральных форм ГК, которые могут быть также эффективны, как и внутривенное введение гидрокортизона.

## Системное назначение ГКС

Начало действия ГК при однократном внутривенном введении развивается примерно через 4 ч (субъективное улучшение состояния), а объективно улучшение отмечается приблизительно через 6 ч. После приема внутрь появления развернутого терапевтического эффекта следует ожидать примерно через неделю.

После купирования симптомов обострения и возвращения показателей функции легких к наилучшим индивидуальным показателям больного возможно постепенное снижение дозы или отмена системного ГК.

При лечении обострения БА наряду с применением системных ГК обязательным условием эффективности проводимой терапии является одновременное назначение высоких доз ИГК, так как монотерапия системными ГК не позволяет полностью контролировать активность воспалительного процесса в легочной ткани и вызывает большее количество побочных эффектов. В этом случае применение ИГК приводит к раннему (от 1 до 2 ч) клиническому и функциональному улучшению,



## глюкокортикостероиды

Преднизолон - per os по 0,005 г - в первую половину дня, в/в 0,03-0,06-0,09 г на физ-ре или 5% р-р глюкозы.

Гидрокортизона гемисукцинат - в/в по 25 или 100 мг на 5-10 мл воды для инъекций, в/в кап на 250-500 мл изотонического р-ра.

Дексаметазон - per os по 0,005x2-3 рсут, в/в или в/в кап.  
По 0,04-0,08 на физ-ре.

## Побочные эффекты

при использовании ГК зависят от способа доставки препарата. Назначение низких и средних доз ИГК не оказывает значимого влияния на функциональное состояние надпочечников, метаболизм костной ткани, иммунологические показатели, углеводный обмен и функции ЖКТ, т. е. является достаточно безопасным.

Современные данные позволяют утверждать, что у взрослых применение ИГК в дозе, не превышающей эквивалентной 400 мкг/сут будесонида, не сопровождается системными побочными эффектами.

Среди побочных эффектов ИГК преобладают кандидоз ротовой полости (до 34%), дисфония (5-10%), рефлексорный кашель и бронхоспазм. Для профилактики побочных эффектов ИГК рекомендуется:

- использование спейсера;

- полоскание ротовой полости;

- назначение наименьших эффективных доз;

- у женщин в постменопаузе предусмотреть возможность применения препаратов кальция или витамина D для профилактики остеопороза.

## Побочные эффекты системных глюкокортикоидов

Миопатии, остеопороз.

Неустойчивое настроение, психоз.

Ульцерогенное действие, кровотечения, эзофагиты, диспепсии.

Задержка полового созревания, дисменорея, стероидный диабет, замедление роста у детей.

Артериальная гипертензия, задержка натрия и воды, отеки, гипокалиемия.

Активизация оппортунистических и латентных инфекций.

Глаукома, задняя субкапсулярная катаракта.

Гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, синдром Кушинга, отрицательный азотистый баланс.

## Побочные эффекты системных глюкокортикоидов

Побочные эффекты обычно обратимы и исчезают после снижения доз или отмены препарата. По показаниям назначают гипотензивные или седативные средства, препараты калия, мочегонные средства. Обострение хронической инфекции предупреждают назначением адекватных доз антибиотиков. Катаболическое действие глюкокортикоидов можно уменьшить анаболическими средствами и препаратами кальция.

При длительной, особенно многолетней, глюкокортикоидной терапии развивается стойкая, но обратимая недостаточность коры надпочечников, которая может приводить в ряде случаев к смерти в связи с неожиданными стрессорными ситуациями (травмы, операции и т. д.). Поэтому даже при умеренной дополнительной нагрузке на надпочечники целесообразно повысить суточную дозу ГК на 1 таблетку (начинать повышение следует за 1 день до увеличения нагрузки, заканчивать - через 1 день после ее прекращения).

## Относительные противопоказания к применению системных глюкокортикоидов

Сахарный диабет.

Психические заболевания.

Эпилепсия.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выраженный остеопороз.

Тяжелая артериальная гипертензия.

Тяжелая сердечная недостаточность.

# Лекарственные взаимодействия системных глюкокортикоидов

Азатиоприн (увеличение риска побочных эффектов).

Амфотерицин В (гипокалиемия).

Антациды (уменьшение всасывания глюкокортикоидов).

Барбитураты (снижение эффекта глюкокортикоидов).

Дифенгидрамин (ускорение инактивации глюкокортикоидов).

## Особенности применения ГК при беременности и лактации

Системные глюкокортикоиды хорошо проникают через плаценту. Природные и нефторированные препараты в целом безопасны для плода и не ведут к внутриутробному развитию кушингоидоподобного синдрома и угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

При кормлении грудью низкие дозы глюкокортикоидов, эквивалентные 5 мг преднизолона, не представляют опасности для ребенка, так как глюкокортикоиды плохо проникают в грудное молоко.

Более высокие дозы препаратов и их длительный прием могут вызвать задержку роста и угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

## Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты (АЛТП) включают блокаторы синтеза лейкотриенов и блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

### Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

Зафирлукаст (Аколат).

Монтелукаст (Сингуляр).

### Блокаторы синтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы)

Зилеутон (Зифло).



## Данные клинических исследований

показали, что АЛТП обладают слабым и переменным бронхорасширяющим эффектом, но уменьшают выраженность симптомов БА, включая кашель, улучшают функцию легких, снижают активность воспаления в дыхательных путях и частоту обострений.

Они могут использоваться как препараты второго ряда для лечения взрослых пациентов с легкой персистирующей БА, а также в монотерапии БА в том случае, если применение ИГК противопоказано или недостаточно эффективно (но в этом их эффект уступает низким дозам ИГК).

АЛТП могут быть добавлены в состав комбинированной терапии для потенцирования действия ИГК при среднетяжелой и тяжелой БА. Однако такое добавление менее эффективно, чем присоединение ингаляционного  $\beta_2$ -АМ длительного действия.

# Механизм действия блокаторов лейкотриеновых рецепторов

связан с уменьшением действия лейкотриенов на бронхолегочную ткань. Лейкотриены (LT) представляют собой продукты метаболизма арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути. В настоящее время выделяют четыре основных типа лейкотриенов: LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>. Основной синтез лейкотриенов в организме осуществляется альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами в легких, аорте, тонкой кишке.

Образование лейкотриенов резко повышается при БА, что влечет за собой усиление секреции слизи, подавление ее клиренса, увеличение выработки каталонных белков, повреждающих эпителиальные клетки. Возрастает миграция клеток, участвующих в развитии аллергического воспаления (активированные Т-клетки, тучные клетки, эозинофилы), повышается проницаемость сосудов, происходит сокращение гладких мышц бронхов. Бронхоконстрикторному действию лейкотриены превосходят все известные эндогенные БАВ.

# Механизм действия блокаторов лейкотриеновых рецепторов

Выделяют 3 типа рецепторов для лейкотриенов, два из которых относятся к так называемым цистеиниловым (для LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), а третий является нецистеиниловым (для LTB<sub>4</sub>).

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов являются селективными блокаторами цистеиниловых LT рецепторов 1-го типа, что обуславливает их умеренное бронхолитическое и противовоспалительное действие. Несколько иной механизм действия у zileutона, который ингибирует липооксигеназу, нарушая синтез лейкотриенов из арахидоновой кислоты.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов обладают линейной кинетикой, поэтому сывороточные концентрации прямо пропорциональны дозе и предсказуемы на основе данных однократного приема.

Зафирлукаст назначают по 20-40 мг 2 раза в сутки. Одновременный прием с пищей уменьшает биодоступность препарата, поэтому его следует применять до или через 2 ч после еды. Монтелукаст назначают по 10 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. После внутривенного введения монтелукаста (7 и 14 мг) уже через 10 мин. После инъекции уменьшается одышка, а через 20 мин. увеличивается жизненная емкость легких (в среднем на 15%). Данный эффект сохраняется более 2 ч.

## Побочные эффекты АЛТП

АЛТП достаточно хорошо переносятся больными и редко приводят к развитию серьезных осложнений.

Побочные эффекты включают астению, лихорадку, диспепсические явления, головокружения и головную боль, транзиторное повышение трансаминаз (особенно для zileutona), заложенность носа, кашель, чихание.

## $\beta_2$ -адреномиметики

### Препараты короткого

#### действия:

- Фенотерол (Беротек).
- Сальбутамол (Вентолин).
- Тербуталин (Бриканил).

### Препараты

#### длительного действия:

- Формотерол (Форадил).
- Сальметерол (Серевент).
- Индакатерол.

### 3. Комбинированные препараты

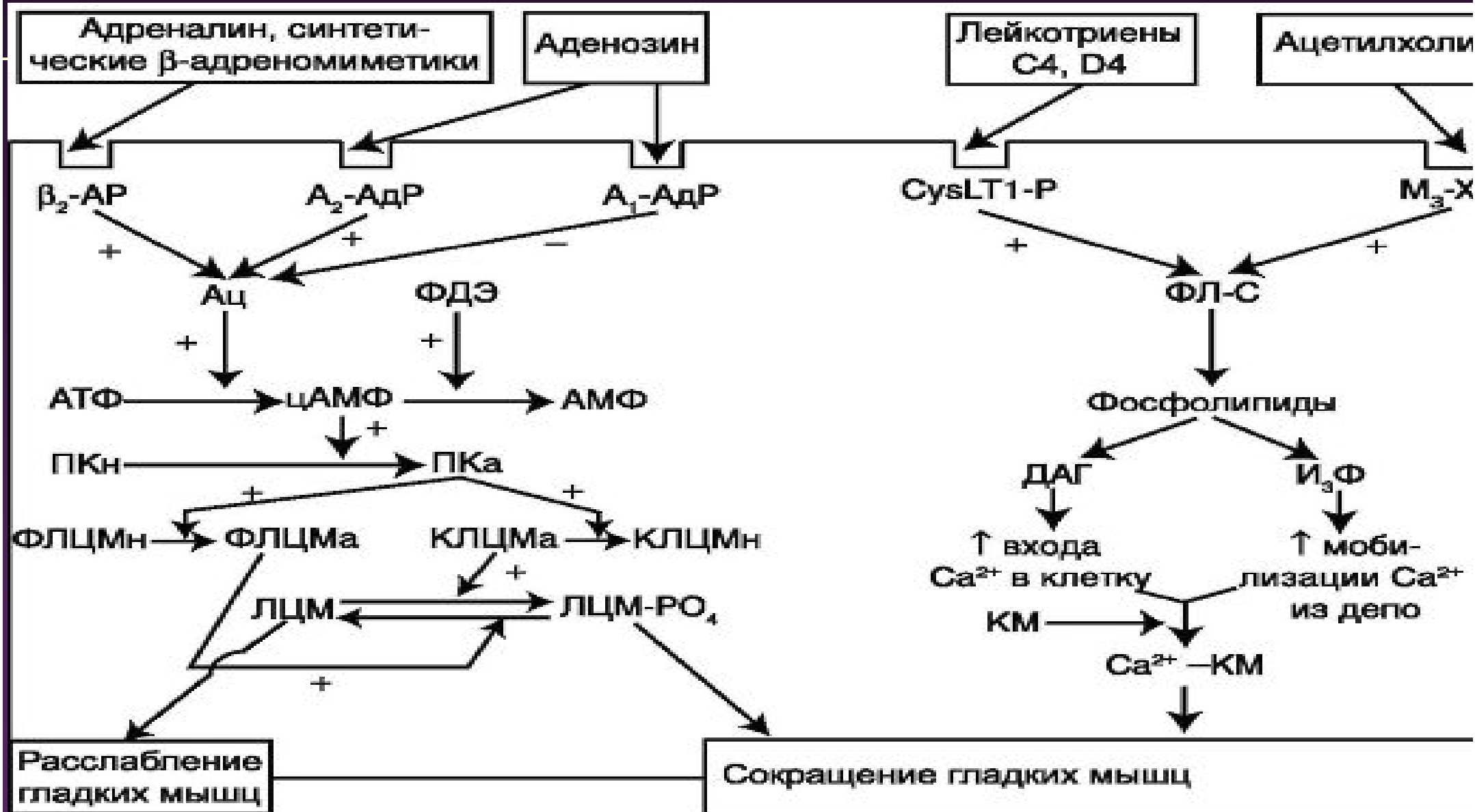
#### 3.1. С глюкокортикоидами:

- Серетид (флутиказона пропионат + сальметерол).
- Симбикорт (будесонид + формотерол).

#### 3.2. С М-холиноблокаторами:

- Беродуал (ипратропия бромид + фенотерол).
- Комбивент (ипратропия бромид + сальбутамол).

# Роль различных рецепторов в регуляции тонуса бронхов



## Механизм действия препаратов

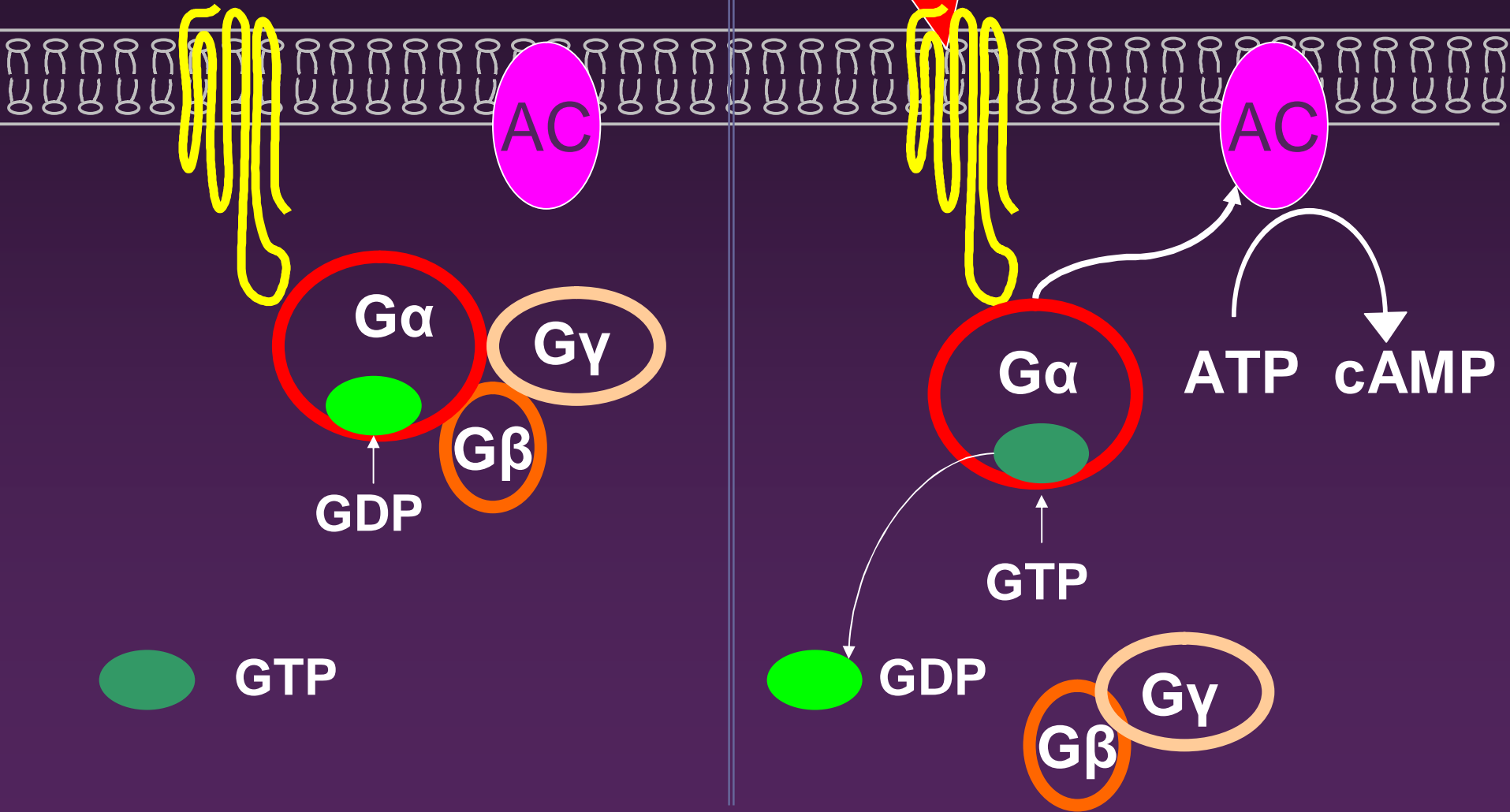
связан с активацией ими  $\beta_2$ -адренорецепторов, локализованных в гладких мышцах бронхов, бронхиальных железах, эпителиальных клетках, базофилах.

В результате этого происходит запуск ряда внутриклеточных процессов, приводящих к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов (за счет цАМФ-зависимого снижения уровня внутриклеточного кальция и прямого взаимодействия с калиевыми каналами), увеличению выделения сурфактанта бронхиальными железами, улучшению дренажной функции бронхов и некоторому подавлению секреции медиаторов воспаления.

Преобладающим является бронхолитический эффект препара

# свободный рецептор

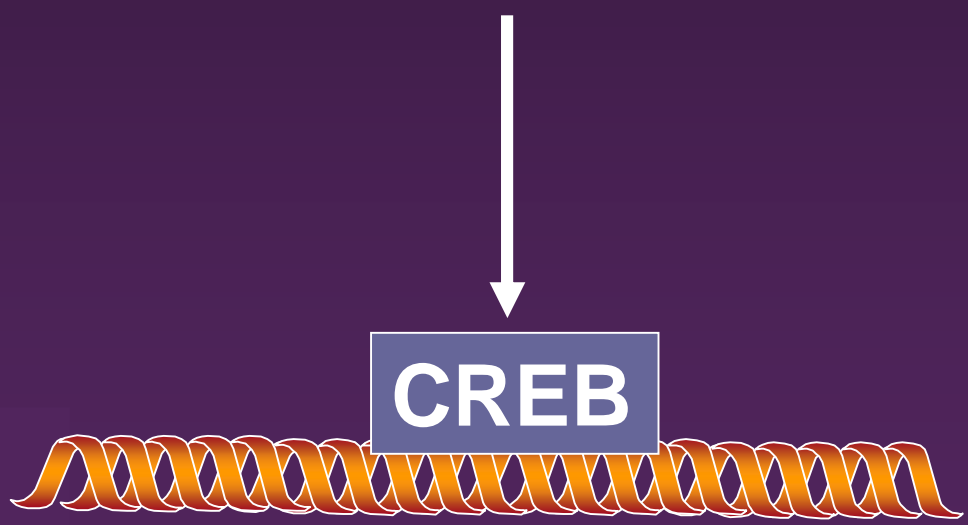
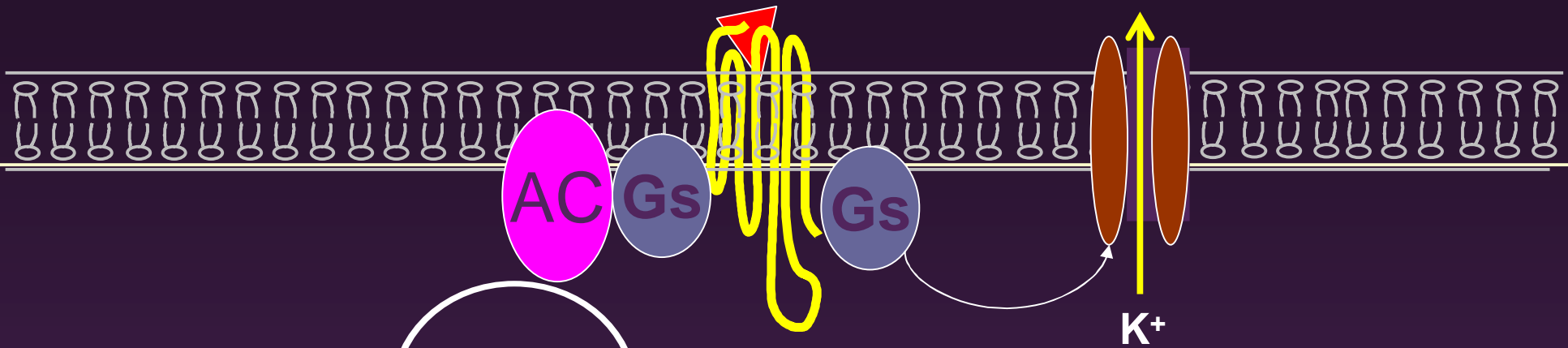
# активизированный рецептор



Modified from P J Barnes



$\beta_2$ -рецептор    Maxi-K канал



## ЭФФЕКТЫ цАМФ

↓ уровня  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке

↓ гидролиза инозитол фосфолипидов

секвестрация внутриклеточного кальция

↓ чувствительности мышечных волокон к ионам  $\text{Ca}^{2+}$

активация  $\text{K}^+ / \text{Ca}^{2+}$

гиперполяризация мембран

стимуляция  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ -АТФазы

## Эффекты $\beta$ 2-агонистов

расслабление мышц бронхов

↓ высвобождения TNF- $\alpha$  и IL

↓ высвобождения гистамина

n тучные клетки

n эозинофилы

↓ холинэргической инервации

уменьшение проницаемости сосудов (?)

улучшение мукоцилиарного клиренса

↓ кашля

*Barnes P. J., 1999*

## Основные различия

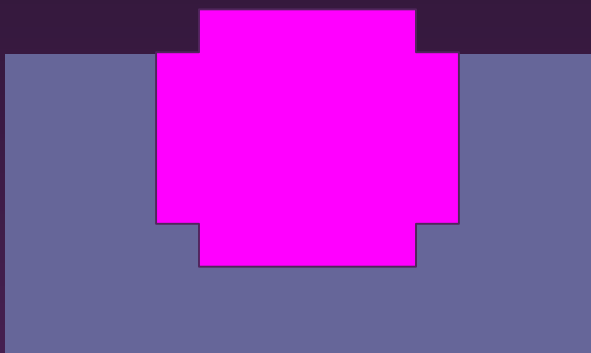
Среди  $\beta_2$ -АМ определяются их характером взаимодействия с рецептором и длительностью действия.

В настоящее время ингаляционные  $\beta_2$ -АМ короткого (быстрого) действия являются средствами выбора для купирования бронхоспазма, в то время как препараты длительного действия являются средствами базисной терапии БА.

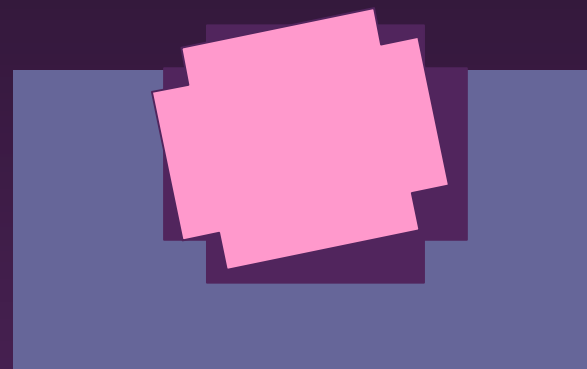
Регулярное использование  $\beta_2$ -АМ короткого действия для лечения БА не рекомендуется, так как это может привести к ухудшению объективных показателей легочной функции и контролю за течением БА. Очевидно, что использование пациентом более одной упаковки  $\beta_2$ -АМ короткого действия в месяц - это сигнал того, что контроль астмы не оптимален и требует коррекции проводимой терапии.

# β2-агонисты

**полные**



**частичные**



**фенотерол  
формотерол**

**сальбутамол  
сальметерол**

# β<sub>2</sub>-агонисты

менее специфичные

специфичные

бронхи  $\geq$  миокард

бронхи  $\gg$  миокард

фенотерол

сальбутамол  
сальметерол  
формотерол

# Влияние $\beta_2$ -АМ на $\beta$ -адренорецепторы

Препарат	Действие на $\beta$ -адренорецепторы		Селективность
	$\beta_1$	$\beta_2$	
Изопротеренол	1,0	1,0	1,0
Сальбутамол	0,0004	0,55	1375
Фенотерол	0,005	0,6	120
Формотерол	0,05	20,0	400
Сальметерол	0,0001	8,5	85000

Следует учитывать, что ингаляция одной дозы  $\beta_2$ -АМ приводит к развитию не более 50% максимально возможного эффекта, после второй ингаляции около 80%, после третьей - 83-85%. Каждая последующая ингаляция существенно не улучшает бронхиальную проводимость, но увеличивает концентрацию препарата в крови, что ведет к появлению побочных эффектов. Оптимальная дозировка - две ингаляционные дозы.

Ингаляция производится на максимуме вдоха, сделанного после наибольшего выдоха с последующей задержкой дыхания после ингаляции.



# некоторые фармакокинетические показатели и применение ингаляционных $\beta_2$ -адреномиметиков

Препарат	Способ доставки	Содержание препарата в одной дозе	Число ингаляций (дозы)	Начало действия	Максимум действия	Длительность действия	Краткость назначения	Применение
Сальбутамол	ДАИ	100 мкг	2	Менее 4 мин	30 мин	3–4 ч	4–6 раз в сутки (по потребности)	Купирование приступов бронхоспазма
	ДПИ	200 мкг	1–2				3–4 раза в сутки	
	НБ	0,1% раствор (2,5 мг в 2,5 мл)	1,25–5 мл					
Фенотерол	ДАИ	100 мкг	1–2	Менее 4 мин	45 мин	4–6 ч	4–6 раз в сутки (по потребности)	Купирование приступов бронхоспазма
	ДАИ	200 мкг					4 раза в сутки (по потребности)	
	НБ	0,1% раствор (1 мг в 1 мл)	0,5–1 мл					
Гербуталин	ДПИ	500 мкг	2	Менее 4 мин	45 мин	4–7 ч	4–6 раз в сутки (по потребности)	Купирование приступов бронхоспазма
Формотерол	ДПИ	6 мкг	1–2	5–7 мин	120 мин	8–10 ч	2 раза в сутки	Купирование и профилактика приступов бронхоспазма
		12 мкг						
Сальметерол	ДАИ	25 мкг	1–2	Более 30 мин	120–240 мин	Примерно 12 ч	2 раза в сутки	Профилактика приступов бронхоспазма

# ДДБА

В конце 1980-х годов созданы два новых ингаляционных пролонгированных  $\beta_2$ -АМ - формотерол и сальметерол, длительность действия которых составляет не менее 12 ч, что позволило понизить кратность их назначения до 2 раз в сутки. В отличие от традиционных адреномиметиков, эффект сальметерола наступает позже (через 30-60 мин), что очевидно связано с его высокой липофильностью, поэтому он используется только для профилактики приступов бронхоспазма. Эффект формотерола развивается так же быстро, как и у  $\beta_2$ -АМ короткого действия, что позволяет его применять как для купирования, так и для профилактики приступов бронхоспазма.

Сальметерол и формотерол оказывают сходное бронхолитическое действие и обладают примерно одинаковой способностью предотвращать бронхоспазм. В то же время для формотерола характерна дозозависимость эффекта, что дает возможность для подбора минимально эффективной индивидуальной дозы. Однако по сравнению с сальметеролом к действию формотерола чаще развивается толерантность.

# характеристика $\beta$ -агонистов

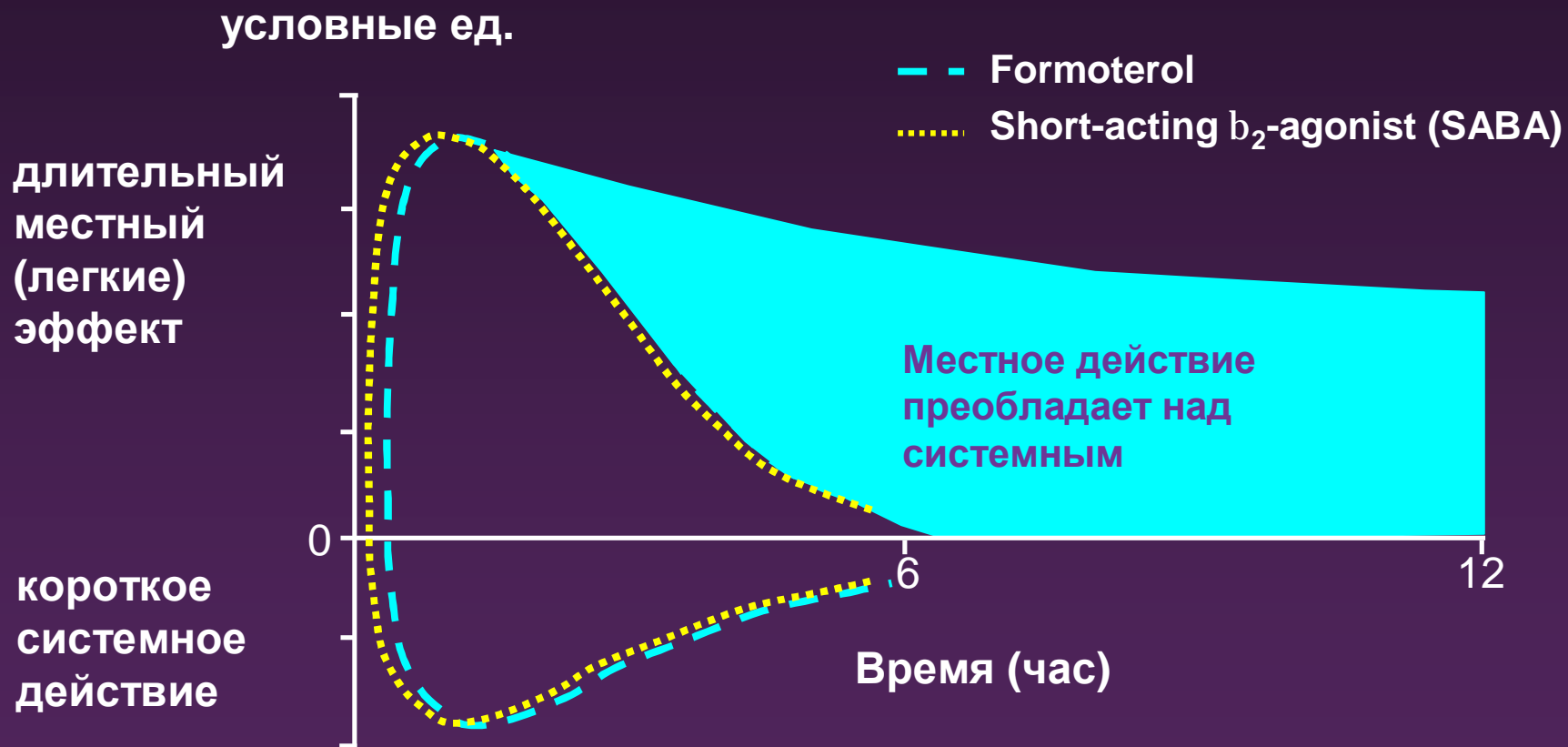
СВОЙСТВА:	СЛБ	ФРМ	СЛМ
$\beta$ 2-селективность	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑
$Kd_{\beta 2} / Kd_{\beta 1}$	13	60	190
аффинность $pK_i$	5.83	8.10	7.97
липофильность	↑	↑↑	↑↑↑↑

# Начало и длительность действия ингаляционных $\beta_2$ -агонистов



Начало действия	Продолжительность действия	
	короткое	длительное
быстрое	фенотерол салбутамол тербуталин	формотерол
медленное		салметерол

# Системное действие формотерола

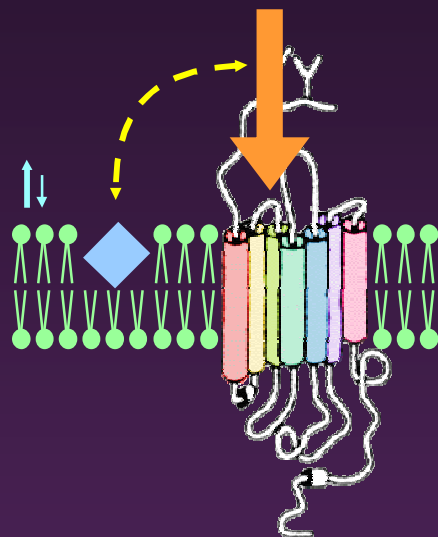


Borgström L, et al (1996)  
Löfdahl C-G, Svedmyr N (1989)

Palmqvist M, et al (1997)  
Rosenborg J, et al (2000)

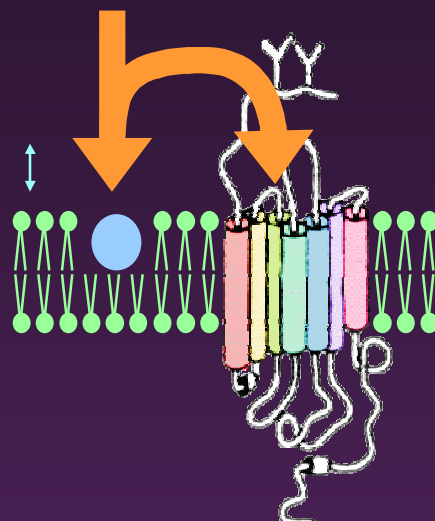
Tötterman KJ, et al (1998)

# Теория диффузионной микрокинетики



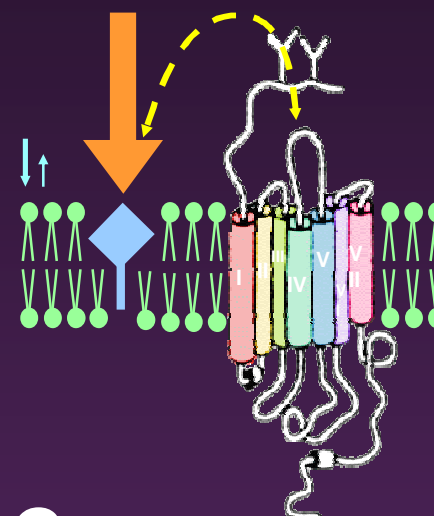
## Салбутамол

- гидрофильный
- быстрое начало
- короткое действие



## Формотерол

- гидро-  
липофильный
- быстрое начало
- длительное действие



## Салметерол

- липофильный;
- медленное начало
- длительное действие

*adapted from G. P. Anderson, 1993*

## ДДБА + ИГКС

Ингаляционные  $\beta_2$ -АМ длительного действия не должны использоваться в монотерапии БА, так как нет данных о том, что эти препараты угнетают воспаление при БА и показано, что длительная монотерапия сальметеролом может увеличивать риск смерти в небольшой группе больных (в том числе у больных с редким генотипом  $\beta$ -адренорецептора). Поэтому именно сочетанное применение  $\beta_2$ -АМ пролонгированного действия с ИГК на сегодняшний день является наиболее оптимальным в комбинированной терапии БА в том случае, если применение средних доз ИГК не позволяет достичь контроля над БА.

## ДДБА + ИГКС

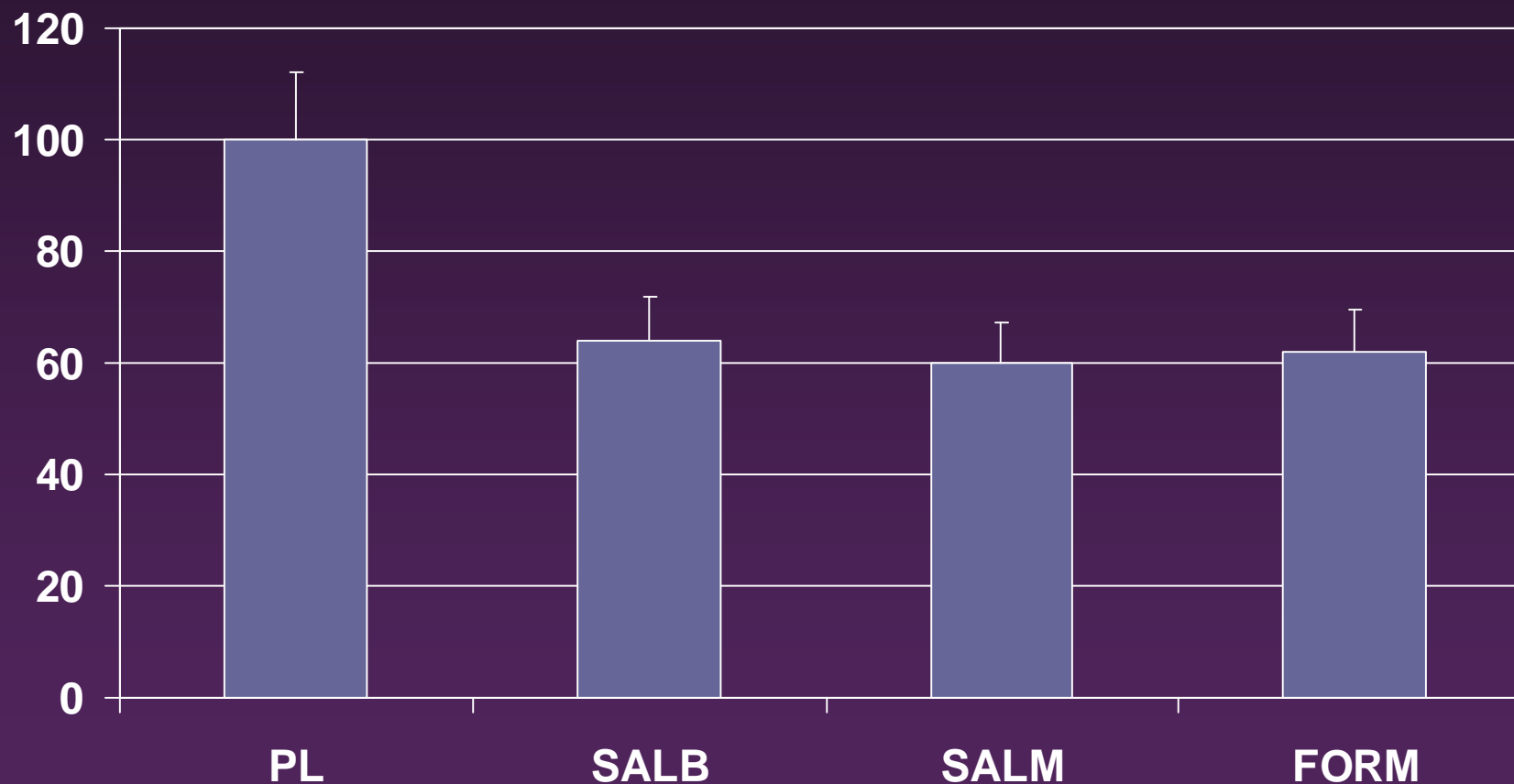
Это позволяет уменьшить выраженность ночных и дневных симптомов БА и количество обострений заболевания, улучшить функцию легких и качество жизни больных, снизить потребность в  $\beta_2$ -АМ короткого (быстрого) действия, а также минимизировать риск развития возможных побочных эффектов препаратов.

Комбинированная терапия  $\beta_2$ -АМ и ИГК позволяет достичь контроля над БА у бóльшего числа больных, быстрее и при меньшей дозе ИГК по сравнению с монотерапией ИГК.



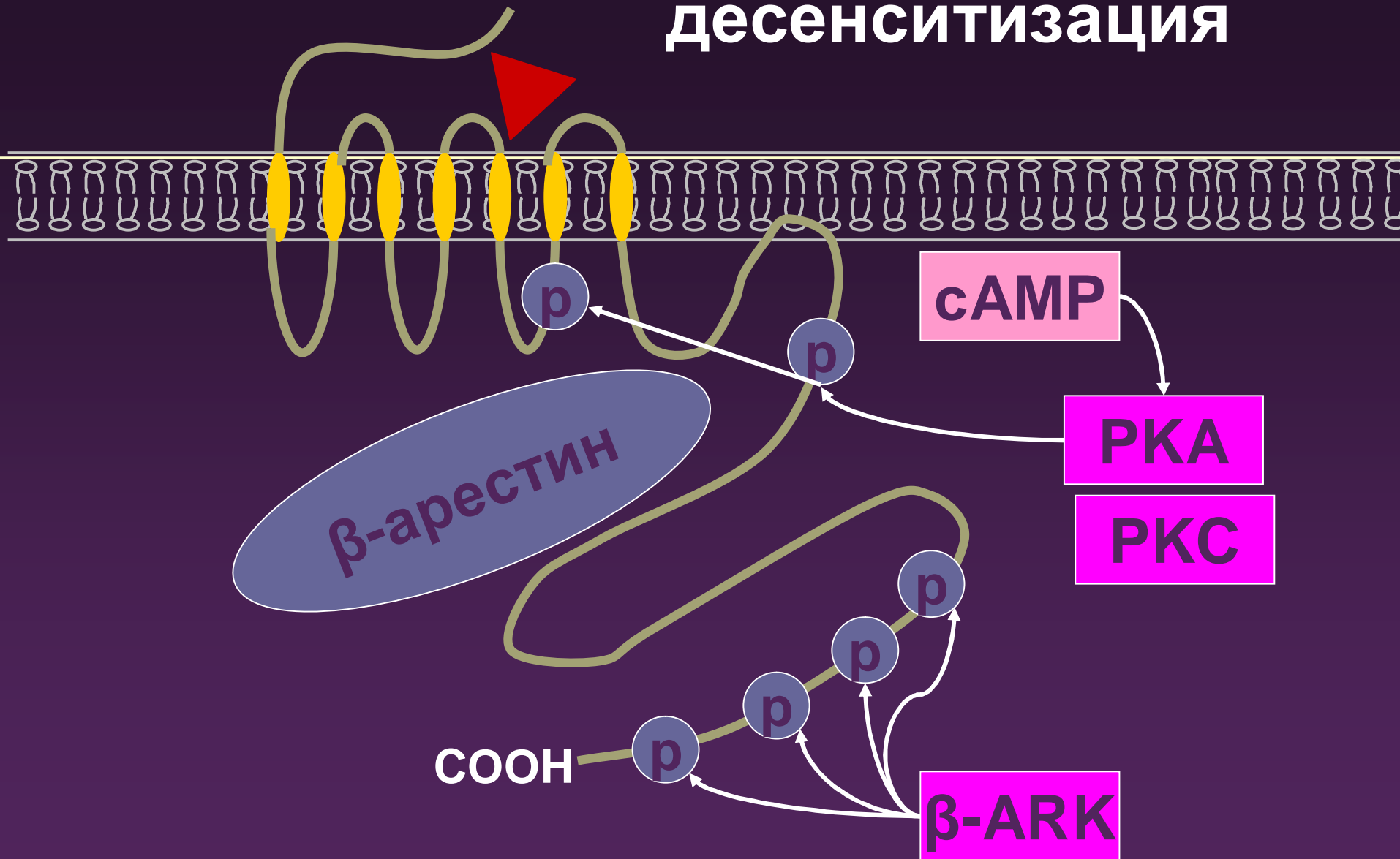
# down-регуляция

(изменение числа рецепторов после приема Б2АС)



*Nishikawa D.M., 1996*

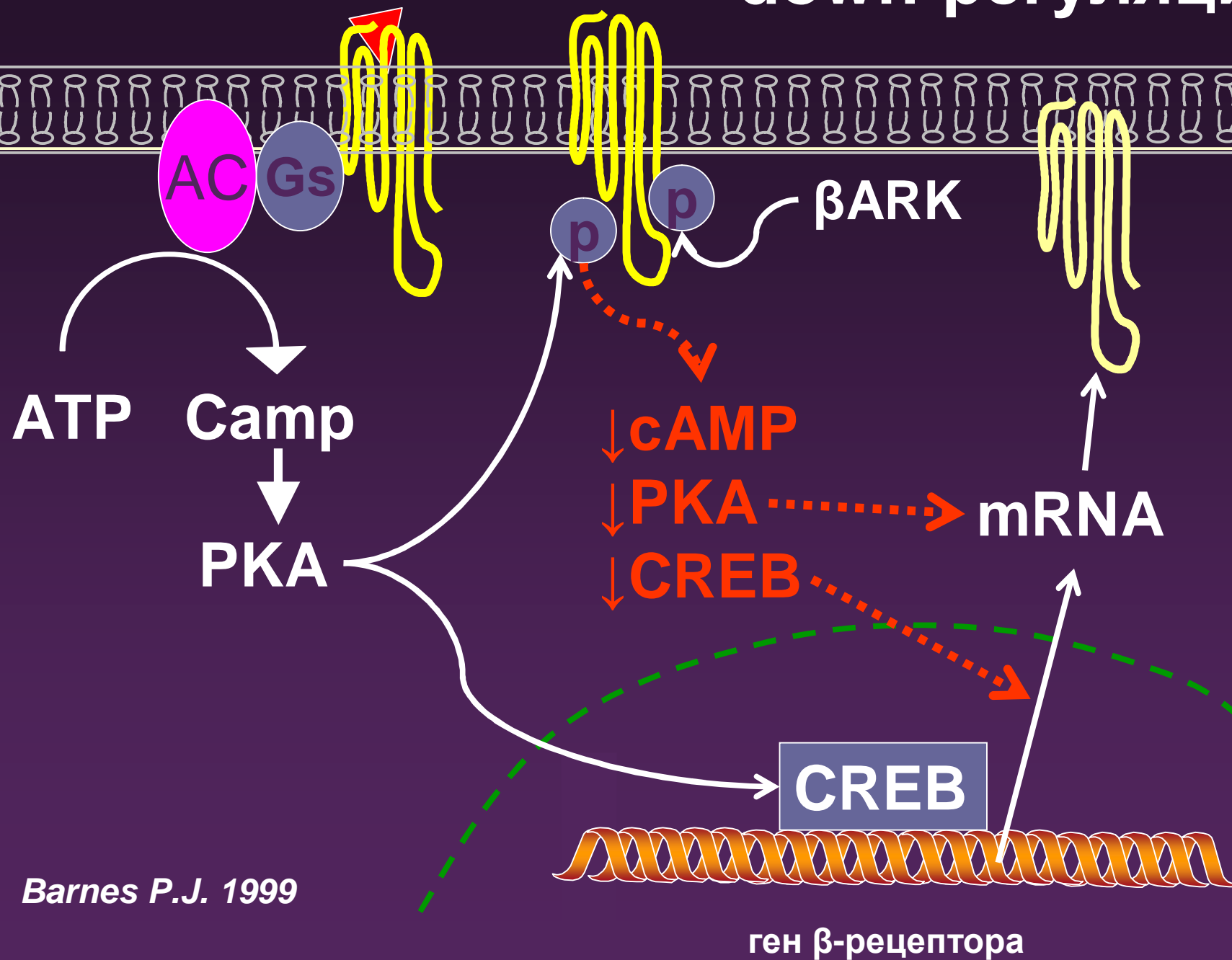
# десенситизация



Barnes P.J. 1999

$\beta_2$ -рецептор

# down-регуляция



Назначение больным со стабильным течением БА 100 мкг гидрокортизола способно в течении 1 часа устранить последствия десенситизации  $\beta$ 2-рецепторов, вызванной постоянным приемом формотерола.

*Tan K.S. et al. 1997*

# Взаимодействие $\beta$ 2-агонистов и ГКС

- р  $\beta$ 2-агонисты активируют ГКР путем:
  - н транслокации ГКР из цитозоля в ядро
  - н соединения ГКР к ГКС-ответственному элементу (GRE)
- р  $\beta$ 2-агонисты инактивируют ГКР путем образования комплекса CREB-ГКР
- р ГКС увеличивают синтез  $\beta$ 2-рецепторов

## ДДБА + ИГКС

Существуют комбинированные препараты с фиксированным составом ИГК и  $\beta_2$ -АМ - серетид и симбикорт, эффективность и безопасность которых сопоставимы. Данные комбинации превосходят ИГК и пролонгированные  $\beta_2$ -АМ, используемые в различных ингаляторах по клинической эффективности и уровню контроля БА, влиянию на приверженность пациента к лечению и качество жизни. Добавление пролонгированного  $\beta_2$ -АМ к глюкокортикоиду (или использование фиксированной комбинации) у больных с БА любой степени тяжести является более эффективной схемой терапии по сравнению с увеличением дозы ИГК.

# Особенности состава и применения фиксированных комбинаций ИГКС и $\beta_2$ -адреномиметиков

Препарат	Способ доставки	Состав препарата	Содержание препарата в одной дозе (мкг/доза)	Число ингаляций (доза)	Кратность назначения
Сим-бикорт	ДШИ	Будесонид	80 (160)	2	1–2 раза в сутки
		Формотерол	4,5		
Сере-тид	ДШИ	Флутиказона пропионат	100 (250, 500)	2	2 раза в сутки
		Сальметерол	50		
	ДАИ	Флутиказона пропионат	50 (125, 250)		
		Сальметерол	25		

## ДДБА + ИГКС

Новым подходом к терапии БА стало использование комбинации формотерола и будесонида (симбикорт 160/4,5 мкг) в одном ингаляторе в качестве средства, назначаемого как в качестве препарата, контролирующего течение заболевания, так и для купирования симптомов БА (концепция SMART - Symbicort Maintenance and Reliever Therapy) в том случае, когда для достижения контроля над БА применения только ИГК недостаточно. Такой подход к лечению приводит к уменьшению обострений и улучшению контроля астмы у взрослых и подростков при относительно низких дозах препаратов. Побочные эффекты, возникающие при применении комбинированных препаратов, не отличаются от таковых при использовании препаратов по отдельности



## Побочные эффекты $\beta_2$ -адреномиметиков

**синдром «рикошета»**, проявляющийся парадоксальным бронхоспазмом. Возникает как правило при регулярном применении  $\beta_2$ -АМ. Его развитие по-видимому обусловлено образованием в печени неактивных метаболитов  $\beta_2$ -АМ, обладающих высоким сродством к  $\beta_2$ -адренорецепторам и способных конкурировать с активным веществом за рецепторы. Для купирования необходимо парентеральное введение глюкокортикоидов.

**синдром «запирания»**, который связан со способностью  $\beta_2$ -АМ расширять сосуды в бронхах, что сопровождается отеком слизистой и снижением эффективности препаратов. Для купирования используют смешанные симпатомиметики (например, сальбутамол).

## Побочные эффекты $\beta_2$ -адреномиметиков

**Синдром «затыкания».** Характеризуется невозможностью произвести в течение 2-3 с вдох или выдох в связи с нарушением функции диафрагмы. Специального лечения не требует.

**Кардиальные побочные эффекты,** возникающие чаще при передозировке  $\beta_2$ -АМ и проявляющиеся тахиаритмиями, повышением кислородного запроса миокарда. Токсическое действие  $\beta_2$ -АМ на сердечно-сосудистую систему резко возрастает при комбинации с ксантинами.

# НЛР $\beta$ 2-агонистов

тремор мышц

тахикардия

↓  $K^+$  в крови

беспокойство

гипоксемия при ↑ (вентиляция/перфузия)

# Ингибиторы ФДЭ

ЛП:

Теофиллин

Циломиласт (ariflo<sup>®</sup>)

Рофлумиласт

Эноксимон (perfan<sup>®</sup>)

тип PDE

PDE 3, 4, 5

PDE 4

PDE 4

PDE 3

# Ксантины

Препараты короткого действия:

Теofilлин (Эуфиллин).

Препараты пролонгированного действия:

**1-е поколение:**

Теопэк.

Теодур.

Теотард.

**2-е поколение:**

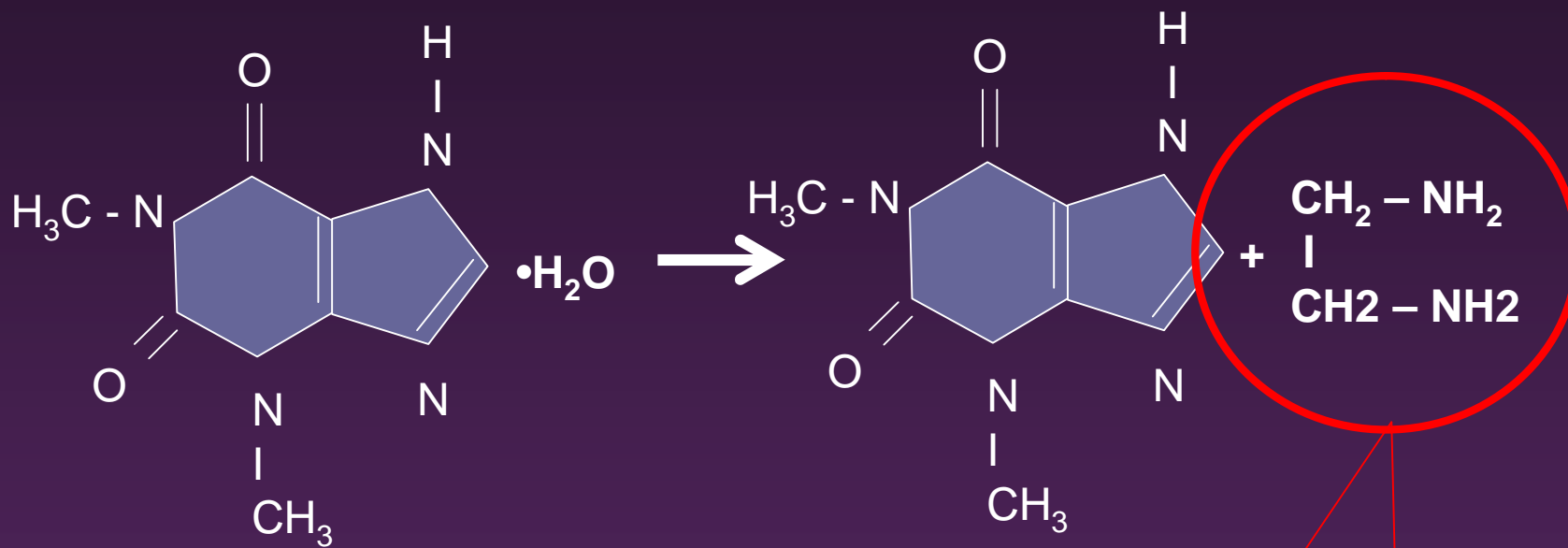
Дилатран.

Теодур-24.

Эуфилонг.

# теофиллин

# аминофиллин



этилендиамин (20%)

## Ксантины

В настоящее время препараты теофиллина короткого действия используются для купирования бронхоспазма, в то время как пролонгированного действия применяются для систематического лечения БА.

В качестве монотерапии длительно действующие ТФ обладают небольшой эффективностью и, очевидно, не подходят для длительной поддерживающей терапии. В то же время у тех пациентов, у которых не удалось достичь контроля над БА только с помощью ИГК, комбинация последних с пролонгированными теофиллинами способна улучшить результаты лечения. При этом следует учитывать, что комбинация ИГК с ТФ пролонгированного действия менее эффективна, чем комбинация ИГК с  $\beta_2$ -АМ, но значительно дешевле.

## Фармакодинамика ксантинов

Метилксантины неселективно ингибируют III и IV изоформы фосфодиэстеразы (ФДЭ), что способствует накоплению цАМФ в клетках.

ФДЭ III преобладает в гладкой мускулатуре бронхов, в то время как IV изоформа фермента наибольшее значение играет в клетках воспаления (тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты). В результате происходит фосфорилирование киназы легких цепей миозина с последующей бронходилатацией, а также подавление высвобождения медиаторов воспаления.



## Фармакодинамика ксантинов

Препараты данной группы способны неселективно блокировать все подтипы аденозиновых рецепторов. Аденозин - эндогенный пуриновый нуклеотид, специфически взаимодействует с аденозиновыми рецепторами ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ,  $A_3$ ).

Активация в бронхах аденозиновых рецепторов 1-го типа приводит к повышению бронхиального тонуса, в то время как через рецепторы 2-го типа реализуется бронхолитическое действие.

При БА происходит изменение плотности аденозиновых рецепторов в бронхах с преобладанием  $A_1$ -рецепторов и значительным снижением числа  $A_2$ -аденозиновых рецепторов. Бронхолитическое действие ксантинов обусловлено блокадой аденозиновых рецепторов и ингибирование ФДЭ.

(β2-АС, МХЛ)

теофиллин

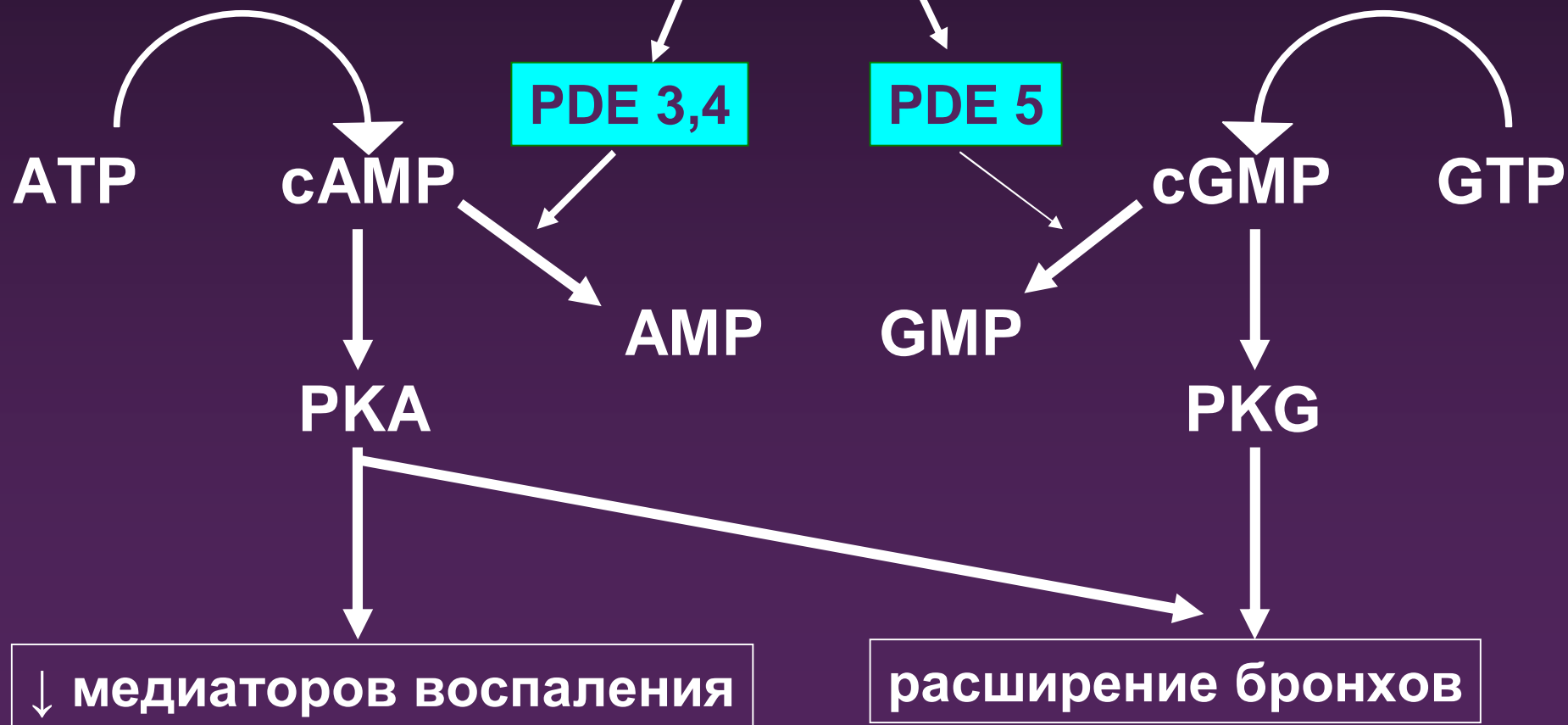
(NO)

РЕЦЕПТОР

РЕЦЕПТОР

АДЕНИЛАТЦИКЛАЗА

ГУАНИЛАТЦИКЛАЗА



## Фармакодинамика ксантинов

При лечении ксантинами свыше 3 недель в бронхах увеличивается плотность и активность  $A_2$ -аденозиновых рецепторов.

Блокада аденозиновых рецепторов (особенно типов  $A_{2B}$  и  $A_3$ ) на поверхности тучных клеток приводит к снижению выброса медиаторов воспаления. Определенную роль в механизме действия ксантинов может играть их антагонизм с  $TNF-\alpha$ , имеющий большое значение в тяжелом течении БА. Эти компоненты механизма действия теофиллина, по-видимому, опосредуют его небольшое противовоспалительное действие (в низких дозах).

При систематическом применении теофиллина его способность предупреждать высвобождение медиаторов аллергии преобладает над прямым бронхолитическим действием.

# Фармакокинетика

ТФ подвержена высокой вариабельности и не может быть предсказана у больных различного возраста, пола и массы тела.

При пероральном приеме пролонгированных препаратов ТФ биодоступность определяется прежде всего особенностями лекарственной формы и может изменяться в широких пределах.

Большое влияние на фармакокинетику оказывают сопутствующие заболевания и одновременный прием некоторых лекарственных препаратов

# Состояния, влияющие на фармакокинетику теофиллина

Состояние (заболевание)	Показатели фармакокинетики
ХСН и ОСН	Снижение клиренса в 2 и более раза
Гепатиты и циррозы печени	Удлинение периода полувыведения до 6 раз (при асците), увеличение объема распределения, снижение клиренса
Гипопротеинемия	Увеличение концентрации ТФ в крови
Гипертиреоз	Увеличение скорости элиминации в 4 раза
Гипотиреоз	Уменьшение скорости элиминации в 1,5 раза
Гипертермия на протяжении 24 ч	Повышение сывороточной концентрации ТФ на 15% и более
Возраст старше 60 лет	Уменьшение клиренса ТФ на 30%
Курение табака	Повышение клиренса на 50% у молодых и на 80% у пожилых курильщиков
Алкоголизм	Снижение клиренса ТФ

# Препараты, влияющие на фармакокинетику теофиллина

Препарат	Тип взаимодействия	Показатели фармакокинетики
Карбамазепин, аминоглутетимид, фенобарбитал	Индукции микросомального окисления	Повышение клиренса, уменьшение сывороточной концентрации ТФ на 25–30%
Фенитоин		Повышение клиренса, уменьшение сывороточной концентрации ТФ на 40%
Циметидин	Угнетение микросомального окисления	Снижение клиренса, увеличение сывороточной концентрации ТФ на 70%
Ципрофлоксацин		Снижение клиренса, увеличение сывороточной концентрации ТФ на 40%
Эритромицин, кларитромицин		Снижение клиренса, увеличение сывороточной концентрации ТФ на 25–35%
Эстрогены		Снижение клиренса, увеличение сывороточной концентрации ТФ на 30%
Верапамил	Угнетение гидроксилирования и метилирования	Снижение клиренса, увеличение сывороточной концентрации ТФ на 20%

# Метаболизм теофиллина

- р CYP 1A2
- р CYP 2E1
- р CYP 3A4

<i>ЛП</i>	<i>С теофиллина</i>
интерферон	↑ 100%
фенобарбитал	↓ 25%
пропранолол	↑ 100%
рифампицин	↓ 20-40%
верапамил	↑ 20%
алкоголь	↑ 33%
циметидин	↑ 70%
ципрофлоксацин	↑ 40%
эритромицин	↑ 35%
тиабендазол	↑ 190%

## ФК теофиллина

- р биодоступность: до 95%
- р метаболиты: 2
- р связь с белками плазмы: 55-70%
- р V распредел.: 0,4-0,7 л/кг

	норма	цирроз	ХОБЛ	
р CL	1,0	0,7	0,8	мл/мин/кг
р T <sub>1/2</sub> :	4-12	26	-	час



## Фармакокинетика

ТФ метаболизируется в печени до кофеина и 3-метилксантина. Фармакокинетика этого процесса имеет нелинейный характер, что не позволяет точно прогнозировать зависимость метаболизма препарата от вводимой дозы.

Терапевтический эффект ТФ проявляется в узком интервале доз (от 10 до 20 мкг/мл), превышение которых ведет к развитию побочных эффектов. Стабильная сывороточная концентрация определяется дозой, интервалом введения и клиренсом препарата. Даже у одного больного показатели фармакокинетики могут колебаться в зависимости от тяжести состояния, длительности предшествующей терапии метилксантинами и др. Это требует проведения фармакокинетического мониторинга на основании сывороточной концентрации ТФ

# Фармакокинетический мониторинг показан в следующих случаях:

Europe

при купировании тяжелого приступа БА;

для коррекции дозы у вновь поступающих больных, получавших ТФ в последние 12-24 ч;

у больных с тяжелой БА (ежедневно);

после подбора дозы не реже 1 раза в 6-12 месяцев;

при наличии патологии, влияющей на фармакокинетику ТФ;

при использовании препаратов, изменяющих фармакокинетику ТФ;

при подозрении на развитие токсического действия ТФ;

при снижении эффективности ТФ.

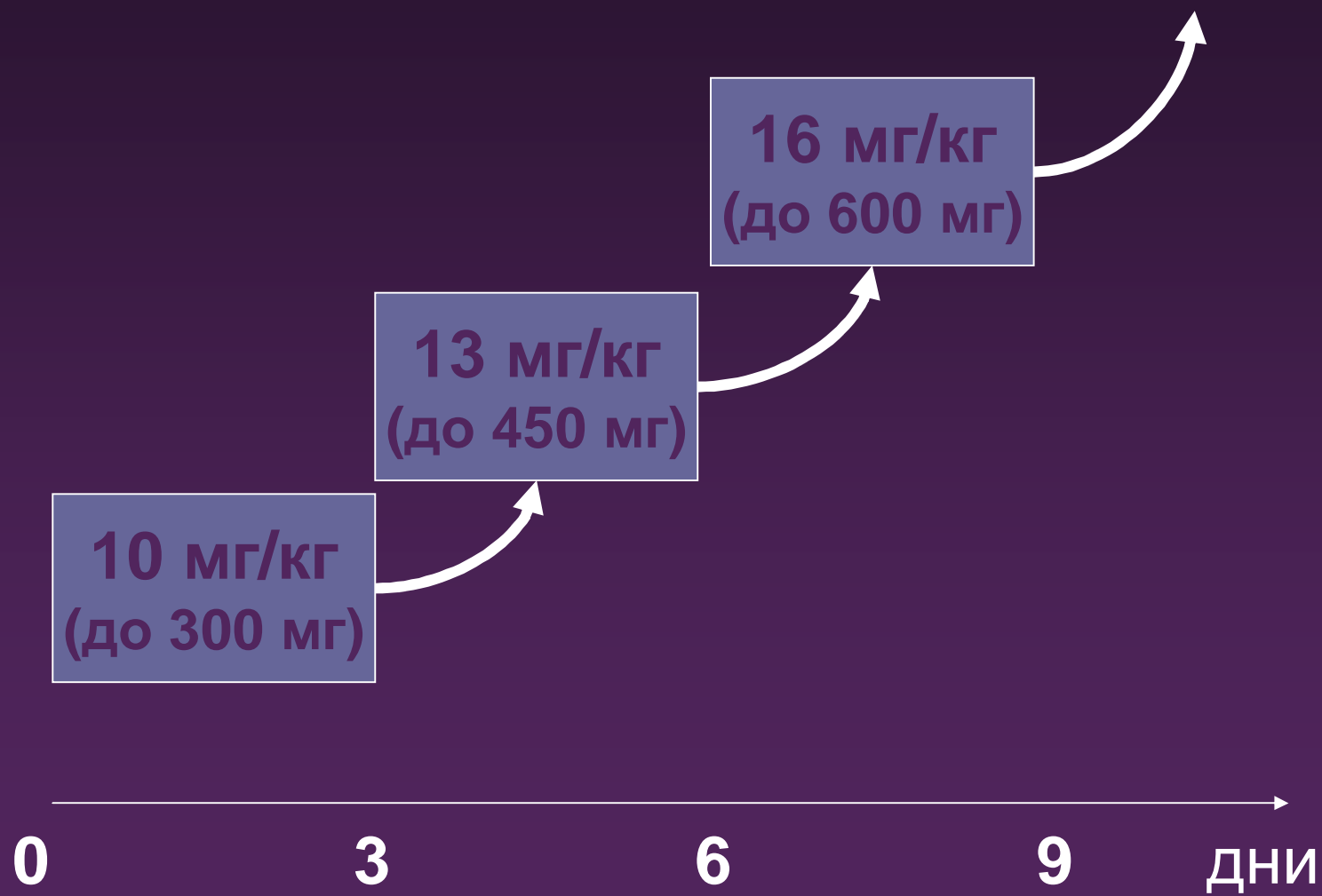
## Фармакокинетика

Для лечения БА могут быть использованы препараты ТФ пролонгированного действия, медленно высвобождающие теофиллин из лекарственной формы.

Терапевтическая концентрация ТФ в крови в этом случае поддерживается на постоянном уровне до 12-24 ч (в зависимости от поколения препарата), что позволяет принимать их 1 раз (II поколение) или 2 раза (I поколение) в сутки.

С позиций хронофармакологии, пролонгированные формы ТФ I поколения следует принимать вечером (в 18-19 ч), так как метаболизм ксантинов ночью значительно замедлен.

# Теофиллин внутрь



## При купировании приступов БА

Ф может вводиться в виде 2,4% раствора эуфиллина по 10 мг внутривенно струйно медленно или капельно. При невозможности вводить в/в, его вводят в/м (1 мл 24% раствора).

Добавление теофиллина короткого действия к адекватным дозам  $\beta_2$ -АМ короткого (быстрого) действия может не давать дополнительного бронхолитического эффекта, хотя и стимулирует акт дыхания.

По выраженности бронхолитического эффекта в/в эуфиллин поступает как  $\beta_2$ -АМ КД, через небулайзер, так и магния сульфат внутривенно 2 г (или 25 мг/кг) за 20 мин).

# Теофиллин ВВ

**начальная доза 5,6 мг/кг**

**поддерживающая доза:**

**n дети 1-9 лет – 0,8 мг/кг/час**

**n >9 лет – 0,8 мг/кг/час**

**n взрослые - 0,5 мг/кг/час**

**n пожилые – 0,3 мг/кг/час**

**n ХСН, цирроз, легочное сердце – 0,2 мг/кг/час**

## Побочные эффекты

появляются при сывороточной концентрации ТФ более 20 мкг/мл:

со стороны нервной системы - бессонница (обычно исчезает через 5-6 дней), головная боль, тремор, обморочные состояния  
 Наиболее грозное осложнение - судороги, при возникновении которых летальность может достигать 40% и более;

со стороны ЖКТ - тошнота, рвота, боли в животе, диарея;

со стороны сердечно-сосудистой системы - тахикардия, нарушения ритма сердца, гипотензия;

со стороны мочевыделительной системы - полиурия.

# Лечение интоксикации

активированный уголь

сульфат магния

$\beta$ -блокаторы (метопролол) или верапамил



# Кромоны

Кромогликат натрия (КН) (Интал).

Недокромил натрия (НН) (Тайлед).

*Комбинированные:*

Дитек (КН + фенотерол).

Кромоны обладают низкой противовоспалительной активностью. Их применение ограничивается предупреждением бронхоспазма, провоцируемого физической нагрузкой, аллергенами, ирритантами.

## Механизм действия препаратов

бусловлен непрямой (очевидно через хлорные каналы) блока

хода  $Ca^{2+}$  в клетки и угнетением активности ФДЭ, что дает:

подавление выделения БАВ (включая медиаторы воспаления аллергии, цитокины) из тучных клеток;

торможение активности эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов, участвующих в развитии аллергического воспаления;

подавление возбуждения волокон «С» типа в окончаниях зудящего нерва.

омонам присуща определенная противовоспалительная активность и способность снижать рефлекторную гиперреактивность бронхов.

## Фармакокинетика

Системная биодоступность составляет 8-15%, степень связывания с белками 60-90%. Они не метаболизируются и не мутируют в организме, выводятся печенью и почками.

Клиническая эффективность препаратов практически сопоставима, однако, недокромил натрия обладает некоторыми преимуществами по сравнению с кромогликатом натрия. НН обладает способностью блокировать не только раннюю, но и (в отличие от КН) позднюю астматическую реакцию. Вследствие этого он иногда оказывается эффективным в случаях резистентности к КН. Кроме этого, НН оказывает незначительное противокашлевое действие и лучше переносится больными.

## При использовании кромонов необходимо учитывать следующие особенности:



репараты оказывают только профилактическое действие, не обладают бронхолитической активностью;

начальный терапевтический эффект наблюдается через 10-15 минут после систематического применения кромонов (иногда позднее), а полное суждение о клинической эффективности препаратов можно сделать примерно через 1-1,5 месяца.

Для предупреждения бронхоспазма, вызываемого холодным воздухом, физической нагрузкой, аллергенами, ирритантами, рекомендуется использовать препараты за 10-15 мин до предполагаемого контакта, но не более чем за 60 мин.

## Фармакодинамика

Длительное применение кромонов практически не влияет на течение хронического воспаления у больных БА, а их клинический эффект менее предсказуем, чем у ИГК и ТФ.

*Достоинством кромонов является их высокая безопасность.* Наиболее типичные нежелательные эффекты включают раздражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей, что проявляется першением и сухостью в горле, сухим кашлем.

## Кетотифен (Задитен)

наряду со свойствами, присущими кромонам, обладает дополнительно H<sub>1</sub>-гистаминоблокирующим эффектом.

Он наиболее эффективен при сезонной аллергической астме.

Применяется он перорально по 1 мг 2 раза в сутки.

Наиболее частыми побочными действиями являются седативное и снотворное.

# Ингаляционные М-холиноблокаторы

## I поколение:

- Ипратропия бромид (ИБ) (Атровент).
- Ипратропия йодид (Тровентол).

## II поколение:

- Окситропия бромид (Оксивент).

## р III поколение:

- р • Тиотропия бромид (Спирива).

## р Комбинированные:

- р • Беродуал (ИБ + фенотерол).
- р • Комбивент (ИБ + сальбутамол).

## Ингаляционные М-холиноблокаторы

В настоящее время основным показанием к применению М-холиноблокаторов (М-ХБ) является хроническая обструктивная болезнь легких. При выборе базовой терапии БА при непереносимости или противопоказании к применению  $\beta_2$ -АМ в качестве единственного бронхолитика может применяться лишь ипратропия бромид (или йодид), он же является дополнением к  $\beta_2$ -АМ при среднетяжелых и тяжелых обострениях заболевания.



## Ингаляционные М-холиноблокаторы

Кроме того, ипратропия бромид является препаратом выбора при преобладании у больных с БА признаков бронхита, служащего эквивалентом астмы, в первую очередь у пожилых людей, в том числе «поздняя астма»; при «кашлевой астме» (кашель как эквивалент приступа астмы), при бронхиальной обструкции, провоцируемой физической нагрузкой, холодом, ирритантами; при бронхообструктивном синдроме с выраженным бронхореей («влажная астма»); при психогенной астме и особенностях гормонального фона; при ошибочном назначении пациенту с БА адреноблокаторов ( $\beta_2$ -АМ в этом случае плохо снимают бронхоспазм).

## Механизм действия

Блокада  $M_3$ -холинорецепторы в окончаниях парасимпатических нервов в бронхах и  $M_1$ -холинорецепторы в интрамуральных ганглиях. В результате происходит расслабление гладкой мускулатуры бронхов.

Препараты I-II поколений блокируют все три подтипа ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ) холинорецепторов в отличие от препарата III поколения – тиотропия бромида, обладающего достаточно высокой избирательностью действия в отношении 1-го и 3-го подтипов холинорецепторов. Он не действует на тормозные ресинаптические  $M_2$ -холинорецепторы, через которые осуществляется ауторегуляция выброса ацетилхолина.

# Фармакокинетические показатели ингаляционных М-холиноблокаторов

Все ингаляционные М-холиноблокаторы обладают низкой биодоступностью при ингаляционном введении, что позволяет избежать выраженных системных побочных эффектов.

В целом М-ХБ обладают более низкой эффективностью при БА по сравнению с  $\beta_2$ -АМ. Это обусловлено тем, что наибольшая плотность М-холинорецепторов определяется в крупных и средних бронхах, в то время как в мелких бронхах их плотность значительно меньше.

# Фармакокинетические показатели ингаляционных М-холиноблокаторов

Препарат	Способ доставки	Содержание препарата в одной дозе	Число ингаляций (доза)	Длительность действия	Кратность назначения
Ипратропия бромид	ДАИ	20 мкг	2	4–6 ч	4 раза в сутки
	НБ	0,025% раствор (0,25 мг в 1 мл)		Примерно 6 ч	
Ипратропия йодид	ДАИ	40 (80) мкг	2	4–6 ч	4 раза в сутки
Окситропия бромид	ДАИ	100 мкг	2	8–12 ч	2 раза в сутки
Тиотропия бромид	ДПИ	18 мкг	1	Более 24 ч	1 раз в сутки

## Побочные эффекты ингаляционных М-холиноблокаторов

обусловлены их резорбтивным действием при всасывании с поверхности бронхов и из ЖКТ (до 7% от введенной дозы).

Они включают:

- ухудшение дренажной функции бронхов, обусловленное блокадой  $M_3$ -холинорецепторов бронхиальных желез;
- со стороны ЖКТ (тошнота, сухость во рту, запоры);
- со стороны ССС (тахикардия, повышение кислородного запроса миокарда);
- со стороны органа зрения (нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления).

# Особенности состава и применения фиксированных комбинаций М-холиноблокаторов и $\beta_2$ -адреномиметиков



В настоящее время выпускаются комбинированные препараты (беродуал и комбивент), содержащие холиноблокатор и адреномиметик в форме ДАИ. Действие препарата развивается в течение 5-15 мин после ингаляции, максимальный эффект наблюдается через 30-60 мин и продолжается 6-8 ч.

Комбинированное применение ИБ и  $\beta_2$ -АМ позволяет достичь потенцирования бронхолитического эффекта и снизить дозу короткодействующего адреномиметика, что уменьшает риск развития побочных эффектов. При этом кратность применения фиксированной комбинации определяется по  $\beta_2$ -АМ.

# Особенности состава и применения фиксированных комбинаций М-холиноблокаторов и $\beta_2$ -адреномиметиков

Препарат	Способ доставки	Состав препарата	Содержание препарата в одной дозе, мкг	Число ингаляций, доза	Кратность назначения
Беродуал	ДАИ	ИБ	21	1–2	3–4 раза в сутки
		Фенотерол	50		
Комбивент	ДАИ	ИБ	20	1–2	3–4 раза в сутки
		Сальбутамол	100		

# ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



## Муколитические, мукорегуляторные и мукокинетические препараты

Одним из патогенетических механизмов БА является образование вязкой трудно отделяемой мокроты. Ликвидации этой патологии способствует рациональное применение средств, улучшающих бронхиальную проходимость.

В слизистой оболочке бронхов выделяют поверхностный эпителий, базальную мембрану, собственную пластинку, мышечный и подслизистый слой. Поверхностный эпителий состоит из четырех основных типов клеток - реснитчатых, бокаловидных, промежуточных и базальных и продуцирует бронхиальный секрет (слизь), выполняющий защитную функцию.

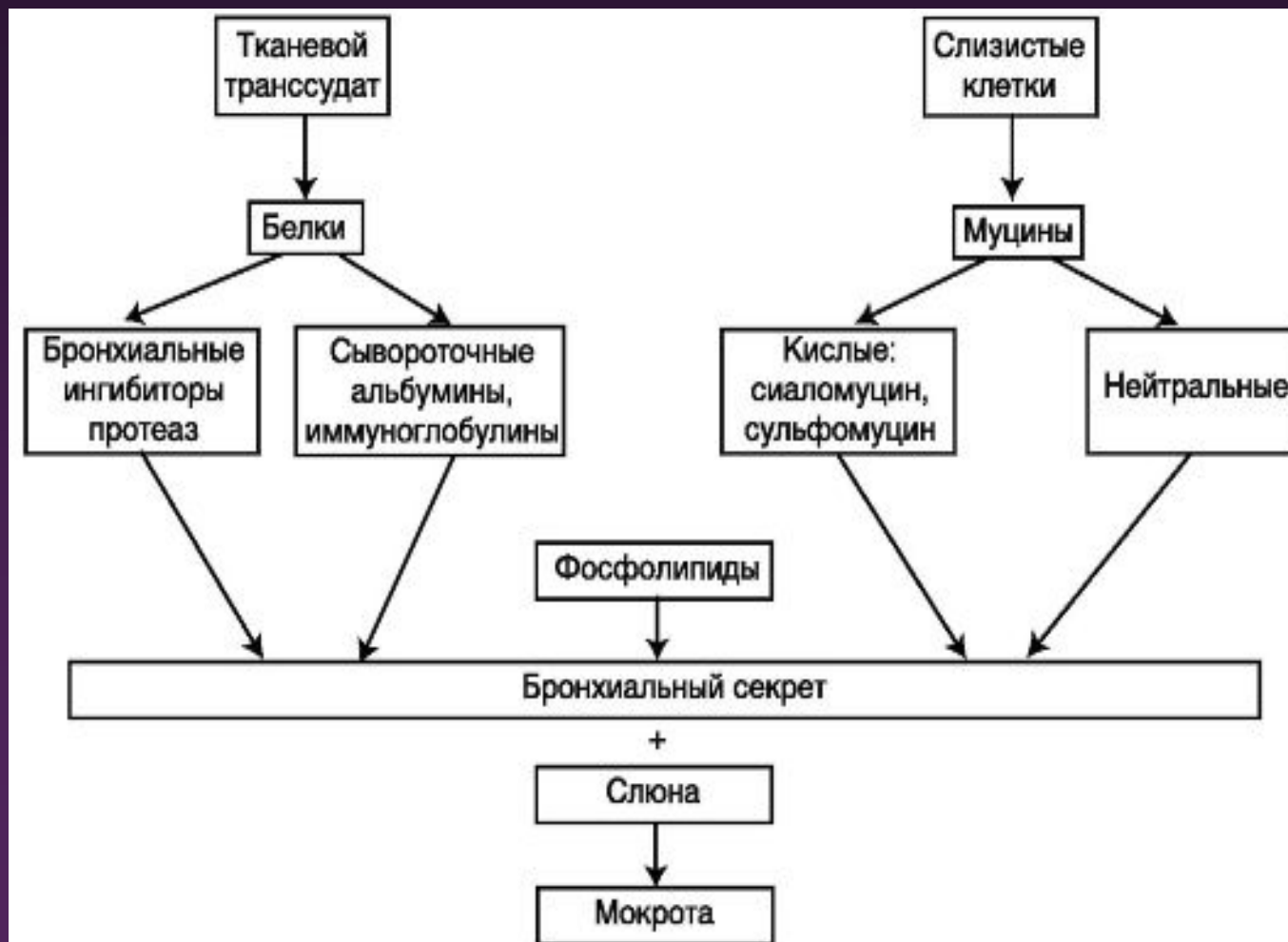
# Муколитические, мукорегуляторные и мукокинетические препараты

Europe

Слизь на 90-95% состоит из воды с растворенными в ней ионами и макромолекулярных соединений, к которым относятся:

- высоко- и низкомолекулярные нейтральные и кислые гликопротеины (муцины), обуславливающие вязкий характер секрета (2-3%);
- сложные белки плазмы - альбумины, глобулины, плазматические гликопротеины (молекулы которых связаны между собой дисульфидными и водородными связями), иммуноглобулины (Ig) классов А, G, E (2-3%);
- антипротеолитические ферменты -  $\alpha_1$ -антихимотрипсин,  $\alpha_1$ -антитрипсин (1-2%);
- фосфолипиды сурфактанта, небольшое количество глицеридов, холестеролов и свободных жирных кислот (0,3-0,5%).

# Состав мокроты



## Муколитические, мукорегуляторные и мукокинетические препараты

По физико-химической структуре бронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз - золя и геля, определяющих реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность, текучесть). Суточный объем бронхиального секрета в норме составляет 10-150 мл, в среднем около 0,1- 0,75 мл на 1 кг массы тела.

# Муколитические, мукорегуляторные и мукокинетические препараты

Europe

При БА происходит перестройка слизистой оболочки, в том числе эпителия. Значительно возрастает количество бокаловидных клеток, изменяется физико-химический характер слизи (происходит увеличение нейтральных муцинов и уменьшение кислых), повышается содержание нейтральных гликопротеинов), повышается ее вязкость, что приводит к нарушению дренажной функции бронхов. Скопление бронхиального секрета не только влияет на дренажную функцию бронхов, но и снижает выраженность местных иммунных процессов.

Основными целями проводимой муколитической терапии являются уменьшение образования мокроты, ее разжижение, стимуляция выведения и регидратация. Но для всех муколитиков **абсолютным противопоказанием к применению** является БА без наличия вязкой мокроты!

## Муколитические препараты

### Ацетилцистеинсодержащие препараты:

Ацетилцистеин (АЦЦ, Мукомист).

Месна (Мистаброн).

### Бромгексидины:

Бромгексин (Бисолвон).

Амброксол (Амбробене).

### Ферментные препараты:

р Трипсин кристаллический.

р Рибонуклеаза.

р Дезоксирибонуклеаза (Пульмозим).

### Препараты других групп:

р Натрия гидрокарбонат.

## Тиолсодержащие препараты

Препараты данной группы оказывают выраженное муколитическое действие за счет наличия в их молекулах тиоловых (-SH) групп, разрушающих дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты.

Это сопровождается деполимеризацией макромолекул и мокрота становится менее вязкой и адгезивной, что приводит к улучшению дренажной функции бронхов.

У ацетилцистеина предполагается наличие антиоксидантного эффекта, обусловленного прямым (за счет сульфгидрильных групп) и косвенным (за счет активации синтеза глутатиона) действием.

## Тиолсодержащие препараты

Препараты данной группы при БА используются только в случае наличия у больного вязкой, трудноотделяемой мокроты. АЦЦ используется преимущественно в виде ингаляций; в случае невозможности ингаляционного введения (коматозное состояние, травма и т. д.) возможно его внутримышечное или внутривенное введение.

Действие месны начинается быстрее и более выражено, чем АЦЦ. В качестве муколитика препарат применяется только в виде ингаляций или капельных внутрибронхиальных вливаний.



## Тиолсодержащие препараты

Препараты, как правило, хорошо переносятся, но иногда могут спровоцировать бронхоспазм, предупреждающийся предварительным введением  $\beta_2$ -АМ. Кроме того, возможно развитие диспепсических явлений и аллергических реакций, в том числе и в виде сыпи (для месны). Длительный прием АЦЦ подавляет мукоцилиарный транспорт и продукцию IgA.

Тиолсодержащие муколитики у больных с БА назначаются только на очень короткое время (1-2 суток) для разжижения мокроты в период обострения БА, и только в условиях стационара при наличии отсоса.

## Вазициноиды

Бромгексин является синтетическим производным алкалоида вазицина. При приеме внутрь препарат превращается в активный метаболит - амброксол, который повышает активность лизосомных вакуолевидных клеток эпителия дыхательных путей. В результате происходит высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды, и мукополисахаридов.

Бромгексин стимулирует выработку нейтральных полисахаридов сурфактанта, восстанавливает мукоцилиарный клиренс.

Разжижается вязкий, липкий бронхиальный секрет и обеспечивается его продвижение по дыхательным путям.

Отличительной особенностью бромгексина является его самостоятельное противокашлевое действие, нежелательное

А.

## Вазициноиды

Три БА препараты данной группы используются с осторожностью, что связано с их способностью вызывать бронхоспазм. Более предпочтительным является назначение амброксола, не только восстанавливающего мукоцилиарный клиренс, но и обладающего менее выраженным бронхокашлевым эффектом.

**Побочные эффекты редки:** желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диспепсии, возможно обострение язвенной болезни), кожные реакции (ангионевротический отек), повышение активности аминотрансфераз, для некоторых препаратов возможна возможность увеличивать интервал  $PQ$ .

# Особенности фармакокинетики и применения некоторых муколитиков

Препарат	Биодоступность	$T_{max}$	$T_{1/2}$	Начало действия	Длительность действия	Применение
Ацетилцистеин	10%	1–3 ч	1 ч	30–90 мин	2–4 ч	Ингаляционно: 2–5 мл 20% раствора (400–1000 мг) 3–4 раза в день
						Интратрахеально: 1 мл 10% раствора (100 мг) каждый час
						Внутримышечно: 1–2 мл 1% раствора (10–20 мг) 2–3 раза в день
						Внутривенно: 10 мл 5% раствора (500 мг) 2 раза в день
						Перорально: 200 мг 2–3 раза в день
Месна	—	—	3 ч	30–60 мин	2–4 ч	Ингаляционно и интратрахеально: 3–6 мл 20% раствора (600–1200 мг) 2–3 раза в день
Бромгексин	80%	1 ч	1 ч	20–30 мин	До 4–8 ч*	Внутривенно: 8 мл 0,2% раствора (16 мг) 2–3 раза в день
						Перорально: 8–24 мг 2–3 раза в день
						Ингаляционно: 2 мл 0,2% раствора (4 мг) 2–3 раза в день
Амброксол	70–80%	2 ч	9–10 ч	– 20–30 мин	6–12 ч	Перорально: 30 мг 2–3 раза в день
						Внутривенно: 2–4 мл 0,75% раствора (15–30 мг) 2–3 раза в день
						Ингаляционно: 2–3 мл 0,75% раствора (15–22,5 мг) 1–2 раза в день

## Ферментные препараты

В настоящее время ферментные препараты при БА практически не используются, что связано с их низкой эффективностью при неингаляционном введении, большим количеством побочных эффектов при эндобронхиальном использовании и отрицательном влиянии на мукоцилиарный клиренс (в частности, химотрипсина и трипсина).

# Мукорегуляторные препараты

## Карбоцистеин (Мукодин).

Механизм действия карбоцистеина связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, что приводит к нормализации соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета. Это восстанавливает вязкость и эластичность слизи.

Препарат активирует регенерацию слизистой оболочки, восстанавливает ее структуру, уменьшает количество бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, и снижает количество вырабатываемой слизи. При его применении восстанавливаются секреция IgA, количество сульфгидрильных групп, улучшается мукоцилиарный клиренс.

## Мукорегуляторные препараты

Карбоцистеин не только улучшает реологические свойства мокроты, но и восстанавливает структуру слизистой оболочки бронхов, что позволяет отнести его по фармакологическому эффекту к так называемым мукорегуляторам.

При БА карбоцистеин является препаратом выбора не только в силу мукорегуляторного действия, но и благодаря способности потенцировать эффекты ксантинов и ГК.

Побочные эффекты развиваются редко, преимущественно в виде диспепсических явлений и аллергических реакций.

# Особенности фармакокинетики и применения карбоцистеина

Препарат	Характеристики					
	Биодоступность	$T_{max}$	$T_{1/2}$	Начало действия	Длительность действия	Применение
Карбоцистеин	< 10%	2 ч	3 ч	2–3 ч	8 ч	Перорально 750 мг 3 раза в день



# Мукокинетические (отхаркивающие) препараты

Препараты прямого действия:

Корень алтея (настой).

Лист мать-и-мачехи (настой).

Йодиды или бромиды натрия калия.

Терпингидрат.

Мукалтин.

2. Препараты рефлекторного действия:

р Травя термопсиса (настой, экстракт сухой).

р Корень истода (отвар).

р Корень девясила (отвар).

## Мукокинетические (отхаркивающие) препараты

Ранее широко использовавшиеся при БА мукокинетические (отхаркивающие) средства, ускоряющие транспорт слизи, в настоящее время в значительной мере вытеснены гораздо более эффективными и безопасными муколитическими препаратами.