КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ

СИНДРОМЕ

Бронхообструктивный синдром (БОС) или синдром бронхиальной обструкции - это симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения. Термин «бронхообструктивный синдром» не может быть использован как самостоятельный диагноз, это симптомокомплекс какого-либо заболевания, нозологическую форму которого следует установить во всех случаях развития бронхиальной обструкции.

БОС формируется за счет следующих основных компонентов:

1. Спазм бронхов;
2. Отек слизистой оболочки;
3. Выделение вязкого секрета и закупорка бронхов;
4. Склеротические изменения бронхов.

Рис. 1. Патогенез БОС.

Для устранения указанных механизмов нарушения бронхиальной проходимости в настоящее время используют препараты, обладающие бронхолитическим действием, устраняющие воспалительный процесс в бронхолегочной системе, оказывающие влияние на секрецию и транспорт мокроты.

1. Основные группы бронхолитических и противовоспалительных препаратов
2. Бронхолитические препараты
3. Стимуляторы адренорецепторов (адреномиметики)
4. Ингибиторы бронхоспазма (блокаторы М-холинорецепторов)
5. Ингибиторы фосфодиэстеразы (производные метилксантина)
6. Противовоспалительные средства
7. Кортикостероидные гормоны
8. Антилейкотриеновые препараты
9. Стабилизаторы мембран тучных клеток
10. Антитела к иммуноглобулину Е (Анти - IgE).
11. Комбинированные препараты
12. Клиническая фармакология адреномиметиков

Классификация адреномиметиков

1. Влияющие на альфа, р1-, р2- адренорецепторы:
* адреналин
* эфедрин
1. Влияющие на р1- и |32- адренорецепторы:
* изопреналин
* орципреналина сульфат
1. Влияющие на р2- адренорецепторы (селективные):
* Препараты короткого действия, быстродействующие (КДБА) (длительность действия 4-6 часов):
* тербуталин
* фенотерол
* сальбутамол
* Препараты длительного действия (длительность действия 12­14 часов):

а) ингаляционные формы

* формотерол
* сальметерол
* индекатерол

б) таблетированные формы:

* кленбутерол
* сальбутамол (пролонгированные формы).

Таблица 1

Коэффициент селективности ф2/р1) некоторых адреномиметиков

|  |  |
| --- | --- |
| Изопреналин | 1 |
| Фенотерол | 120 |
| Сальбутамол | 1375 |
| Формотерол | 400 |
| Сальметерол | 85000 |

Механизм действия адреномиметиков:

* увеличение внутриклеточного содержания цАМФ;
* торможение выделения биологически активных веществ из тучных клеток;
* увеличение функциональной активности р2-адренорецепторов;
* усиление мукоцилиарного транспорта.

Рис. 2. Механизмы действия адреномиметиков и М-холиноблокаторов. Примечание: Ach — ацетилхолин.

Са

Сокращение L ' Релаксаш1Я

Миофилшиснтп — (актин + миознн)

Дозирование бета-адреномиметиков

При использовании дозированных ингаляторов с р2-агонистами, максимальное количество вдохов составляет 8 за сутки (распределяют на 2-4 ингаляции в зависимости от длительности действия адреномиметиков). При использовании других способов доставки - дозы и кратность применения уточняются по прилагаемой инструкции.

Показания к ингаляционным р2-агонистам короткого действия: купирование острых симптомов астмы, профилактическое применение перед нагрузкой при бронхоспазме физического усилия.

Показания к ингаляционным р2-агонистам длительного действия: долговременная профилактика симптомов, особенно ночных, добавляются к противовоспалительной терапии, профилактика бронхоспазма физического усилия.

Противопоказания: гипертиреоидизм, сердечная недостаточность, аритмии, удлинение Q-T интервала, гипертензия, беременность, диабет (для парентерального назначения).

Соблюдать осторожность: при совместном использовании с другими симпатомиметиками, при гипоксии; иметь в виду возможность развития гипокалиемии при совместном назначении с теофиллинами, кортикостероидами, диуретиками.

Побочные эффекты: тремор конечностей, нервное возбуждение, головная боль, периферическая вазодилатация, тахикардия, подергивания мышц и миоклонусы.

Среди побочных эффектов адреномиметиков следует также отметить:

* синдром «рикошета» - усиление бронхоспазма вследствие р2- блокирующего действия метаболитов адреномиметиков
* синдром «замыкания легких» - обусловленный отеком слизистой бронхов в результате повышения проницаемости капилляров из-за излишней стимуляции р2-рецепторов и дилатации сосудов бронхов.

Следует отметить, что в развитии толерантности к адреномиметикам или усиления бронхоспазма на фоне их приема, кроме указанных синдромов может иметь значение снижение ответа р2-рецепторов в результате их дизрегуляции, а также феноменом «холодного аэрозоля», высокая скорость ингаляции препарата, действие растворителей.

Формотерол

Фармакодинамические особенности - наряду с длительным действием формотерол обладает быстрым действием (высокая скорость развития бронходилатирующего эффекта), что позволяет использовать его как для профилактики, так и для купирования бронхоспазма.

Индакатерол

Новый селективный агонист р2-адренорецепторов длительного действия (в течение 24 часов) при однократном приеме. Индакатерол обеспечивает стойкое значимое улучшение функции легких (повышение объема форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ1) на протяжении 24 часов. Препарат характеризуется быстрым началом действия (в течение 5 минут после ингаляции), сопоставимым с эффектом сальбутамола. Максимальное действие индакатерола отмечается через 2-4 часа после ингаляции.

Показания к применению индекатерола: длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обстгуктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Индакатерол следует назначать пациентам:

* с впервые выявленной ХОБЛ и ранее не принимавшие длительно действующие бронходилататоры;
* получающим короткодействующие бронхолитики, ИГКС и другие препараты, не соответствующие их стадии заболевания согласно рекомендациям GOLD;
* у которых назначение тиотропия бромида не обеспечивает контроль над заболеванием (сохраняются обострения, пациент не

удовлетворен качеством проводимой терапии и т.п.). В этом случае возможна замена тиотропия на индакатерол или добавление последнего к уже проводимому лечению.

Аэрозольные системы для доставки препаратов:

* дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), бесфреоновые ДАИ, ДАИ, активируемые вдохом;
* комбинация дозированных ингаляторов со спейсерами;
* дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ): однодозовые капсульные, мультидозовые резервуарные, мультидозовые блистреные;
* небулайзеры: струйные или компрессорные (конвекционный, активируемые вдохом, синхронизованные с дыханием), ультразвуковые
* новые виды ингаляционных систем: ингалятор Respimat (Boehringer Ingelheim) - жидкостной дозированный ингалятор, имеет компактный дизайн и снабжен цифровым счетчиком доз. Легочная депозиция аэрозоля при использовании достигает 45%, а орофарингеальная депозиция колеблется от 26 до 54%.

Таблица 2

Устройства доставки препаратов, применяемых при БОС

|  |  |
| --- | --- |
| Устройство | Препараты |
| Дозированный аэрозольный ингалятор | • р2- агонисты • кортикостероиды* кромогликат натрия и

недокромил* М-холиноблокаторы
 |
| Активируемый вдохом ДАИ | • р2-агонисты |
| Порошковый ингалятор | • р2 - агонисты • кортикостероиды |
| Небулайзер | • р2- агонисты • кортикостероиды* кромогликат натрия
* М-холиноблокаторы
 |

Таблица 3

Преимущества и недостатки устройств доставки ингаляционных

препаратов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Устройство | Преимущества | Недостатки |
| Дозированныйаэрозольныйингалятор | ПортативностьБыстрая техникаНизкая стоимостьНе требуется заправки препарата перед ингаляцией | Необходимость четкой координацииНевозможность использования при тяжелом обострении заболеваний, у детей, пожилых, при оглушении и т.д.Эффект холодного фреона на мягкое небоВысокая орофарингеальная депозиция препаратаСложность использования высоких дозВлияние фреона на озоновый слой |
| Дозированный аэрозольный ингалятор + спейсер | Требуется меньшая координацияУменьшает орофарингеальную депозицию препаратаПовышает легочную депозицию препаратаОтносительнонедороги | ГромоздкостьВозможна поломка клапанов |
| Дозированныйаэрозольныйингалятор, | Возможно использование при низкой скорости вдоха | Отсутствует счетчик дозНемного больше по размеру, чем обычный |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| активируемый вдохом (Легкое дыхание, Autohaler) | Активация вдохомОбеспечивает высокий комплаенсОтносительнонедороги | ДАИ |
| Порошковыйингалятор | Требуется меньшая координацияНе требуется задержки вдохаАктивация вдохомПортативностьНет высвобождения фреона | Требуется высокий инспираторный поток (> 30 л/мин)Возможна значительнаяорофарингеальнаядепозицияЗависимость функционирования системы от потока больногоСложность использования высоких дозНеобходимость знакомства с техникой ингаляции |
| Небулайзер | Требуется меньшая координацияМожет быть использован в любом возрастеВозможна доставка высоких дозНет фреона | Громоздкие, шумные, необходима подготовка препарата для ингаляцииВысокая стоимостьДлительное время ингаляцииВозможность контаминации аппарата |

Таблица 4

Сравнение порошковых ингаляторов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Устройство | Тип | Внутреннее | Легочная |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | дозирования | сопротивление | депозиция |
| Spinhaler® | капсульный | низкое | 6-12% |
| Rotahaler® | капсульный | низкое | 6-11 % |
| Diskhaler® | блистерный | умеренное | 11-15% |
| Aerolizer® | капсульный | умеренное | 16% |
| Turbuhaler® | резервуарный | высокое | 20-35% |
| Novolizer® | резервуарный | высокое | 20-32% |
| Easyhaler® | резервуарный | высокое | 18-29% |
| Diskus® | блистерный | умеренное | 11-15% |
| Clickhaler® | резервуарный | высокое | 30% |
| Pulvinal® | резервуарный | умеренное | 15% |
| Dura Spiros® | резервуарный | высокое | 37-41 % |

Примечание: высокое сопротивление - более 0,1 см Н20/л сек-1, умеренное сопротивление — 0,05-0,1 см Н20/л сек-1, низкое сопротивление — менее 0,05 см Н20/л сек-1.

1. Клиническая фармакология М-холиноблокаторов

Основные представители М-холиноблокаторов:

* ипратропиума бромид;
* окситропиума бромид;
* тиотропиума бромид.

Механизм действия М-холиноблокаторов

Конкурентное угнетение мускариновых холинергических рецепторов приводит к торможению образования цГМФ из гуанозинтрифосфата (ГТФ) под влиянием гуанилатциклазы. В итоге блокируется бронхоспастический эффект ацетилхолина.

Фармакодинамика

* начало действия - через 30-60 мин. после ингаляции;
* максимум действия - через 1-1,5 часа;
* длительность действия - 5-6 часов для ипратропиума бромида, 8-12 часов для окситропиума бромида и до 24 часов для тиотропиума бромида.

Дозирование м-холиноблокаторов

* Ипратропиума бромид - по 2 ингаляции 4 раза в день;
* Окситропиума бромид по 2 ингаляции 2 раза в день;
* Тиотропиума бромид - 1 ингаляция 1 раз в день (не обладает дозозависимым действием).

Показания: бронхиальная обструкция, ассоциированная с ХОБЛ или бронхиальной астмой (БА). Препараты используются в основном для профилактики приступов астмы.

Противопоказания: глаукома, гипертрофия предстательной железы, беременность.

Побочные эффекты: сухость во рту, запор, кашель, местное раздражение, тахикардия, затруднение или задержка мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами), ангионевротический отек, нечеткое зрение, острая глаукома.

1. Клиническая фармакология производных метилксантина

Основные представители

1. парентеральные:
* эуфиллин
1. пероральные:
2. поколение (длительность действия 10-12 час.):
* теодур;
* теотард;
* теопек;
* теобилонг;
1. поколение (длительность действия до 24 час.):
* теодур-24;
* унифил;
* дилатран;
* эуфилонг.

Механизм действия

* блокада А1 - и А2- аденозиновых рецепторов, что ведет к бронходилатации;
* ингибирование фосфодиэстеразы в бронхах и тучных клетках, что сопровождается бронходилатацией и торможением высвобождения биологически активных веществ;
* стимуляция мукоцилиарного транспорта.

Дозирование

Парентеральное введение. Эуфиллин при парентеральном введении дает быстрый эффект (в течение 10 - 15 мин.), длительность действия составляет 4-6 часов:

* насыщающая доза - 5-6 мг/кг;
* поддерживающая доза - 10-12 мг/кг/сут;
* при капельном в/в введении - 0,6 мг/кг/час;
* у курильщиков доза увеличивается в 1,5 раза;
* при почечной и/или печеночной недостаточности доза эуфиллина уменьшается до 2 мг/кг/сут;
* максимальная суточная доза эуфиллина 2г.

Пероральное введение (схема насыщения пероральными формами теофиллина)

* с 1 -го по 3-й день - 400 мг/сут;
* с 4-го по 6-й день - 600 мг/сут;
* с 7-го по 9-й день - 800 мг/сут.

Рациональная максимальная доза - 1000-1200 мг/сут.

Возможно использование индивидуализированного подхода - последовательное (через 3 дня) увеличение дозы (у детей, у взрослых при массе тела менее 45 кг):

* 12мг/кг/сут (максимум 300 мг/сут);
* 16мг/кг/сут (максимум 400 мг/сут);
* 20мг/кг/сут (максимум 600 мг/сут).

Показания: купирование (парентеральные формы) и профилактика (пероральные формы) симптомов астмы.

Противопоказания: выраженные нарушения функции печени или почек, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, хроническая сердечная недостаточность, гипоксемия, артериальная гипертония, гипертиреоз.

Побочные эффекты:

* кардиальные (гипотония, тахикардия, аритмии);
* желудочно-кишечные (тошнота, рвота, боли в животе, диарея);
* неврологические (головная боль, тремор, судороги).
1. Клиническая фармакология глюкокортикостероидов Классификация ГКС по длительности действия:
2. Препараты короткого действия:
* кортизон;
* гидрокортизон;
1. Препараты средней длительности действия:
* преднизолон;
* триамцинолон;
1. Препараты длительного действия:
* дексаметазон;
* бетаметазон.

Классификация ГКС в зависимости от пути введения:

1. Ингаляционные формы глюкокортикоидов:
* беклометазон (бекотид, бекломет, беклокор, бекодиск);
* флунисолид (ингакорт);
* будесонид (пульмикорт);
* флутиказон (фликсотид).
1. Парентеральные формы глюкокортикоидов.
2. Пероральные формы глюкокортикоидов.

Механизм действия ГКС

* Повышают продукцию липомодулина, ингибирующего фосфолипазу А2, что приводит к снижению синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты - циклических эндоперекисей, простагландинов, тромбоксана.
* Стабилизируют мембраны лизосом, ингибирует синтез гиалуронидазы, снижают продукцию лимфокинов и тормозит миграцию макрофагов.
* Потенцируют действие катехоламинов, восстанавливают функциональную активность бета-адренорецепторов, приводят к торможению М-холинергической стимуляции, оказывают прямое бронходилатирующие действие, снижают проницаемость капилляров.
* Противоаллергический эффект обусловлен снижением количества базофилов, прямым ингибированием секреции и синтеза медиаторов немедленной аллергии.
* Вызывают лимфопению и инволюцию лимфоидной ткани, чем обусловлена иммуносупрессия.
* Обладают противошоковыми свойствами (усиливают действие катехоламинов и восстанавливают чувствительность рецепторов к катехоламинам).

Фармакодинамика. Беклометазона дипропионат является представителем I поколения ингаляционных стероидов, характеризуется коротким действием (около 6 час.). Остальные препараты - II поколение, обладают большей длительностью действия (до 12 час.), большей избирательностью действия, меньшим числом побочных эффектов.

Таблица 5

Фармакологическая характеристика ингаляционных глюкокортикостероидов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Местная активность (по сравнению с дексаметазоном, активность которого принята равной 1) | Относительная аффинность связывания с рецептором (по сравнению с дексаметазоном) |
| Беклометазон | 500 | 13,5 |
| Флунизолид | >100 | 1,8 |
| Будесонид | 1000 | 9,4 |
| Флутиказон | 1000 | 18,0 |

При использовании ДАИ около 20% введенного ИГКС попадает в легкие и системный кровоток, остальные 80% - проглатываются и конечная системная биодоступность этой фракции определяется эффектом первичного прохождения препарата через печень.

В табл.6 и 7 представлены сравнительные эквипотентные суточные дозы ИГКС для базисной терапии БА. Следует учесть, что эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от других факторов, в том числе от ингаляционной техники.

Таблица 6

Сравнительные эквипотентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии астмы у взрослых и подростков старше 12 лет

(GINA, 2012 г.)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Низкиедозы | Средниедозы | Высокиедозы |
| Беклометазон ДАИ неэкстрамелкодисперсный | 200-500 | >500-1000 | >1000-2000 |
| Беклометазон ДАИ экстрамелкодисперсный | 100-250 | >250-500 | >500-1000 |
| Будесонид ДАИ, ДПИ | 200-400 | >400-800 | >800-1600 |
| Флутиказон ДАИ, ДПИ | 100-250 | >250-500 | >500-1000 |
| Мометазон ДПИ | 200 | >400 | >800 |
| Циклесонид ДАИ | 80-160 | >160-320 | >320-1280 |

Таблица 7

Сравнительные эквипотентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии астмы у детей в возрасте 5-12 лет (по GINA 2012 г.)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Низкиедозы | Средниедозы | Высокиедозы |
| Беклометазон ДАИ неэкстрамелкодисперсный | 100-200 | >200-400 | >400 |
| Будесонид ДАИ, ДИИ | 100-200 | >200-400 | >400 |
| Будесонид суспензия для ингаляции через небулайзер | 250-500 | >500-1000 | >1000 |
| Флутиказон ДАИ, ДПИ | 100-200 | >200-500 | >500 |
| Циклесонид ДАИ | 80-160 | >160-320 | >320 |

Тактика применения системных глюкокортикостероидов

Препаратом выбора является преднизолон. Для купирования астматического статуса используют в/в введение преднизолона в начальной дозе 0,5-1 мг/кг, при отсутствии эффекта - дозу каждого последующего введения можно увеличить в 1,5-2 раза. Для плановой активной терапии средние суточные дозы преднизолона могут составлять от 10 до 40 мг и более (10-20мг/сут - схема малых доз, 20-40мг/сут - схема средних доз, более 40мг/сут - схема больших доз). Суточную дозу принимают утром или 2/3 дозы утром и 1/3 днем. При достижении эффекта дозу глюкокортикоидов медленно (на 0,5-1табл/нед) уменьшают до поддерживающей дозы. Оптимальная поддерживающая доза преднизолона составляет менее 10 мг/сут.

Безопасные поддерживающие дозы преднизолона:

* для мужчин 7,5 мг/сут;
* для женщин 5 мг/сут.

При кратковременном курсе лечения (до 5-7 дней) глюкокортикоиды можно отменять быстро.

В период поддерживающей терапии глюкокортикоидами могут быть использованы следующие схемы лечения:

* ежедневный прием поддерживающей дозы глюкокортикоида
* альтернирующая - прием препарата через день в удвоенной дозе
* интермиттирующая - прием препарата в течение 4 дней подряд, затем 3

дня перерыв.

Показания: ингаляционные ГКС (ИГКС) (начиная с легкой персистирующей астмы) и пероральные, системные формы (СГКС) (при тяжелой астме) используются только для профилактики приступов астмы, парентеральные формы - для купирования тяжелых острых симптомов астмы (резистентных к традиционной бронхолитической терапии). Пероральные ГКС могут быть использованы для кратковременного назначения (3-10 дней): чтобы быстро достичь эффекта.

Противопоказания:

Ингаляционные формы: гиперчувствительность, вирусные, бактериальные и грибковые инфекции ротовой полости и бронхов, активный туберкулез, беременность (I триместр), детский возраст (до 5 лет). При наличии язв носовой перегородки, рецидивирующих носовых кровотечениях, при операциях или травмах носа - с осторожностью.

Глюкокортикоиды системного действия: язвенная болезнь (в фазе обострения), сахарный диабет, тяжелая артериальная гипертензия, остеопороз, болезнь Иценко-Кушинга, активная форма туберкулеза, глаукома, микозы, острая вирусная инфекция, продуктивная симптоматика при психических заболеваниях; вирусные и бактериальные заболевания глаз, первичная глаукома, болезни роговицы с повреждением эпителия; бактериальные, грибковые, вирусные поражения кожи, туберкулез, сифилис, опухоли кожи. Ограничения к применению - беременность (оценивают соотношение ожидаемого эффекта терапии и потенциального риска).

Побочные эффекты:

Ингаляционные формы: охриплость голоса, кандидоз ротоглотки, редко сыпь, парадоксальный бронхоспазм с одышкой.

Глюкокортикоиды системного действия: эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка, сахарный диабет, остеопороз, артериальная гипертензия, психозы, синдром Иценко-Кушинга, тахикардия, слабость, гипокалиемия, задержка жидкости, надпочечниковая недостаточность, снижение процессов репарации тканей, иммуносупрессия, снижение мышечной массы.

1. Клиническая фармакология антилейкотриеновых препаратов

Лейкотриены - биологически активные вещества, образующиеся из арахидоновой кислоты и вызывающие бронхоспазм и секрецию медиаторов воспаления.

Классификация ингибиторов лейкотриенов:

1. Ингибиторы синтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липооксигеназы)
* зилеутон
1. Ингибиторы рецепторов лейкотриенов
* зафирлукаст
* монтелукаст.

Механизм действия ингибиторов лейкотриенов:

Препараты предупреждают сокращение гладкой мускулатуры бронхов под влиянием лейкотриенов С4, D4, Е4 (компонент медленно реагирующей субстанции анафилаксии) за счет конкурентной блокады LTC4, LTD4, LTE4 лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст) или ингибирования образования лейкотриенов (зилеутон).

Фармакокинетика Зафирлукаст после приема внутрь быстро и полно всасывается; прием пищи снижает биодоступность на 40%. В крови на 99% связывается с белками (преимущественно с альбуминами). Метаболизируется, выводится с мочой 10% и с калом - 89%.

Дозирование

Зафирлукаст - внутрь 20 мг 2 раза в сутки;

Монтелукаст - внутрь 10 мг перед сном.

Показания: долговременный контроль при легкой и средней степени тяжести персистирующей астме. Профилактика симптомов при астме физического усилия.

Противопоказания: повышенная чувствительность. Не рекомендуется назначать при нарушениях функции печени. Лактирующие женщины на период лечения должны приостановить грудное вскармливание.

Побочные эффекты: головная боль, нарушения со стороны желудочно­кишечного тракта, повышение уровня сывороточных трансаминаз, простудные инфекции у пожилых пациентов, крапивница, ангионевротический отек.

1. Клиническая фармакология стабилизаторов мембран тучных клеток

Основные представители:

* кромогликат натрия;
* недокромил натрия;
* кетотифен.

Механизм действия

Препараты блокируют фосфодиэстеразу тучных клеток, что приводит к увеличению содержания в них цАМФ и торможению высвобождения биологически активных веществ.

Дозирование

Кромогликат натрия: для аэрозольной ингаляции взрослым и детям 10 мг (два вдоха) 4 раза в день, при усилении проявлений бронхиальной астмы 6-8 раз в день, дополнительные дозы могут быть назначены перед физической нагрузкой; поддерживающая доза 5 мг (один вдох) 4 раза в день.

Недокромил натрия: для аэрозольной ингаляции взрослым и детям старше 6 лет 4 мг (два вдоха) 4 раза в день. Если симптомы астмы под контролем, частота приема может быть снижена до 2 раз в день.

Показания: в связи с отсроченным действием, препараты этой группы могут использоваться только для профилактики приступов астмы. Более активным препаратом является недокромил натрия. В настоящее время значимость препаратов данного класса в лечении БА невелика. В большей степени они рассматриваются как антиаллергические средства и их использование целесообразно при ассоциации БА с другими аллергическими заболеваниями (ринит, коньюнктивит, крапивница и др.).

Противопоказания: повышенная чувствительность. При беременности и кормлении грудью назначают с осторожностью.

Побочные эффекты: кашель, транзиторный бронхоспазм, раздражение ротоглотки, головная боль, тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе, горечь во рту (маскируется вкусом ментола).

1. Клиническая фармакология антител к иммуноглобулину Е

Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1 к антитела, которые селективно связываются с IgE человека.

Фармакологическое действие - иммунодепрессивное. Омализумаб ингибирует связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE ^сеМ), расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Снижение количества поверхностно-связанного IgE на клетках, имеющих рецепторы FcsRI, лимитирует степень высвобождения медиаторов аллергического ответа.

Показания к применению: лечение персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ГКС, у пациентов 12 лет и старше.

Противопоказания. Гиперчувствительность. Следует с осторожностью применять омализумаб у больных с нарушениями функции печени и/или почек, аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов. Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 12 лет не установлены.

Применение при беременности и кормлении грудью

В экспериментальных исследованиях омализумаб не оказывал отрицательного влияния на течение беременности, развитие эмбриона и плода, на течение родов и развитие новорожденных.

Адекватных и строго контролируемых исследований по применению омализумаба у беременных женщин не проводилось. Известно, что молекулы IgG проникают через плацентарный барьер. Применение омализумаба при беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Категория действия на плод по FDA — B.

Побочные действия

Наиболее серьезными нежелательными явлениями при применении омализумаба, отмеченными при проведении клинических испытаний, были анафилаксия и малигнизация. Кроме того могут быть: ощущение усталости, артралгия, головокружение, зуд, дерматит.

Способ применения и дозы

Применяют подкожно. Дозу и частоту введения определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг). В зависимости от этих показателей рекомендуемая доза препарата составляет от 150 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 нед.

1. Противовоспалительные средства других групп

Фенспирид

Фенспирид принадлежит к группе противовоспалительных средств, эффективно действующих на слизистую оболочку дыхательных путей. Препарат обладает спазмолитическим, антиаллергическим и противовоспалительным свойствами.

Гистамин

Рис. 3. Механизм действия фенспирида.

Простагландины

Лейкотриены

ФЕНСПИРИД

Фенспирид, как и кортикостероиды, оказывает ингибирующее влияние именно на активность фосфолипазы А. Фенспирид блокирует транспорт ионов Са++, необходимых для активации фермента.

Фенспирид снижает остроту воспалительного процесса не только посредством влияния на каскад арахидоновой кислоты, но и за счет угнетения продукции других медиаторов воспаления: гистамина, цитокинов, а также влияет на механизмы локальной нервной регуляции. Фенспирид тормозит воспаление как в сосудистой, так и в клеточной фазе.

Показания: заболевания респираторного тракта, в основе которых лежит острое или хроническое воспаление (в т.ч. как дополнительное средство для терапии ХОБЛ и БА).

Рофлумиласт

Противовоспалительный препарат, ингибитор ФДЭ4. Действие направлено на устранение воспалительных процессов, связанных с ХОБЛ. Механизм действия заключается в ингибировании ФДЭ4, основного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) - метаболизирующего фермента, содержащегося в клетках, участвующих в воспалительных процессах, и являющегося важным звеном в патогенезе ХОБЛ. Ингибирование ФДЭ4 ведет к повышению показателя внутриклеточного цАМФ и уменьшению дисфункции лейкоцитов, гладкомышечных клеток дыхательных путей и легочных сосудов, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток дыхательных путей, а также фибробластов.

Предназначен для поддерживающего лечения больных ХОБЛ тяжелого течения с частыми обострениями. Рофлумиласт не предназначен для лечения острого приступа одышки (острого бронхоспазма).

В следствие отсутствия достаточного опыта, не следует начинать лечение препаратом пациентам, получающим постоянную поддерживающую терапию пероральными ГКС, за исключением краткосрочных курсов системных ГКС.

Рофлумиласт является синергистом бета2-агонистов и М-холинолитиков длительного действия.

Показания: в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (постбронходилатационный ОФВг должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе.

Режим дозирования

Препарат назначают внутрь в дозе 500 мкг 1 раз/сут. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. Имеются данные клинических исследований о длительности приема препарата до одного года.

1. Комбинированные препараты для лечения бронхообструктивного синдрома

Для лечения БОС часто используются комбинированные лекарственные средства, сочетающие в себе препараты с разными механизмами и/или продолжительностью действия (табл. 8).

Таблица 8

Комбинированные препараты для лечения БОС

|  |  |
| --- | --- |
| Название | Состав препарата |
| Симбикорт | будесонид + формотерол |
| Серетид | флутиказон + сальметерол |
| Вентид | бекотид + сальбутамол |
| Комбивент | ипратропиума бромид + сальбутамол |
| Дуовент, Беродуал | ипратропиума бромид + фенотерол |
| Дитек | кромогликат натрия + фенотерол |
| Интал-плюс | кромогликат натрия + сальбутамол |
| Комбипэк | теофиллин + сальбутамол |

1. Отхаркивающие средства

Классификация отхаркивающих средств (по Замотаеву И.П.):

1. Препараты рефлекторного действия:
* трава термопсиса;
* корень солодки;
* корень алтея.
1. Препараты прямого действия:
2. Соли йода (калия йодид);
3. Щелочи (гидрокарбонат натрия);
4. Эфирные масла (анисовое масло, трава чабреца, терпингидрат).
5. Муко- и секретолитики:
6. Препараты, изменяющие физико-химические свойства секрета в просвете бронхов:

а) действующие на пептидные связи молекулы белка (протеолитические ферменты):

* трипсин;
* химотрипсин;
* химопсин.

б) действующие на дисульфидные связи молекулы белка:

* ацетилцистеин ;
* карбоцистеин;
* эрдостеин.
1. Препараты, нормализующие внутриклеточное образование бронхиаль­ного секрета (стимуляторы синтеза сурфактанта):
* бромгексин;
* амброксол.

Классификации отхаркивающих средств, разработанные в последние годы, предусматривают более детальную оценку механизма действия препаратов на бронхиальный секрет (БС) (табл.9).

|  |  |
| --- | --- |
| Мукоактивныепрепараты | Механизм действия |
| Отхаркивающие средства (экспекторанты) |
| Секретомоторныесредства | Рефлекторная стимуляция секреции БС, усиление активности мерцательного эпителия и перистальтики дыхательных бронхиол |
| Мукорегуляторы |
| Карбоцистеин | Активация сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, нормализация реологических свойств продуцируемого БС |
| Муколитики |
| N-ацетилцистеин | Разрушение дисульфидных мостиков мукополисахаридов БС (прямое муколитическоедействие) |
| Эрдостеин | Разрушение дисульфидных мостиков мукополисахаридов БС. Модулирование продукции БС и улучшение мукоцилиарного транспорта |
| Ферменты (трипсин и др.) | Разрушение пептидных связей в молекуле муцинов БС |
| Мукокинетики |
| АмброксолБромгексин | Стимуляция секреции сурфактанта |

Таблица 9

Мукоактивные препараты и механизмы их действия

Таблица 10

Дифференцированный выбор отхаркивающих средств

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Заболевание | Препарат выбора | Примечание |
| Острый бронхит | Препараты рефлекторного действия Эфирные масла | Противопоказаны соли йода |
| Хроническийнеобструктивныйбронхит | Препараты рефлекторного действия Эфирные масла |  |
| Хроническийобструктивныйбронхит | Бромгексин, Амброксол, Ацетилцистеин, Калия йодид |  |
| Некротическиетрахеиты,муковисцидоз | Протеолитическиеферменты |  |

1. Противокашлевые средства Классификация противокашлевых средств
2. Наркотические средства:
* кодеин;
* дионин.
1. Ненаркотические средства:
2. Препараты центрального действия:
* бутамират (омнитус);
* окселадин (тусупрекс);
* глауцин (глаувент);
1. Препараты периферического действия:
* преноксдиазин (либексин)
* фалиминт
1. Комбинированные препараты (противокашлевые и отхаркивающие)
* стоптуссин

Наркотические препараты и ненаркотические центрального действия угнетают кашлевой центр. Препараты периферического действия влияют на периферические звенья кашлевого рефлекса: угнетают чувствительные рецепторы и рецепторы напряжения слизистой оболочки дыхательных путей.

Наркотические препараты кроме кашлевого центра угнетают и дыхательный центр, могут вызвать зависимость, в связи с чем широко не используются.

Основным показанием для применения противокашлевых средств является сухой кашель. Допустим эпизодический прием противокашлевых препаратов при наличии мокроты и выраженного кашля.