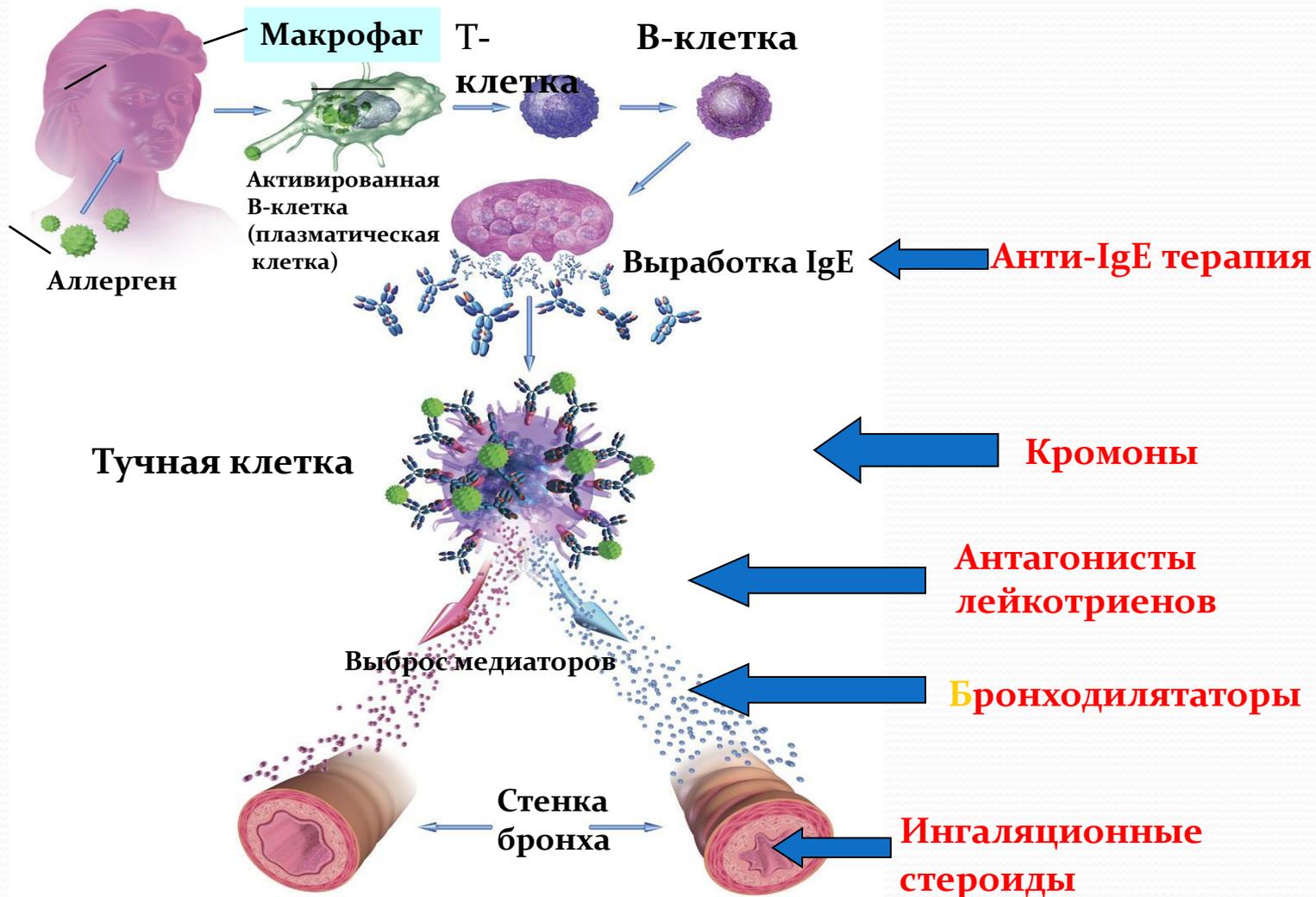


**Клиническая фармакология ЛС,
применяемых для лечения бронхиальной
астмы**



Зав.кафедрой клинической
фармакологии д.м.н. М.Г.Абакаров

Каскад аллергического воспаления при IgE-опосредованных заболеваниях



Патогенез бронхиальной астмы

- 1 - острый бронхоспазм;
- 2 - отек слизистой оболочки и гиперсекреция слизи;
- 3 - воспаление и ремоделирование бронхов

Патогенез бронхиальной астмы

Изменение плотности и распределения различных рецепторов в бронхах.

- **снижается как количество β_2 адренорецепторов, так и их чувствительность к катехоламинам.**
- **Одновременно происходит увеличение плотности аденозиновых A_1 -рецепторов и активация холинергической передачи через M_3 - холинорецепторы.**
- **Формирование глюкокортикоидной недостаточности, что способствует увеличению уровня гистамина и лейкотриенов, снижению синтеза катехоламинов, повышению тонуса гладкой мускулатуры бронхов и снижению чувствительности β_2 -адренорецепторов к катехоламинам.**

Цели при лечении бронхиальной астмы

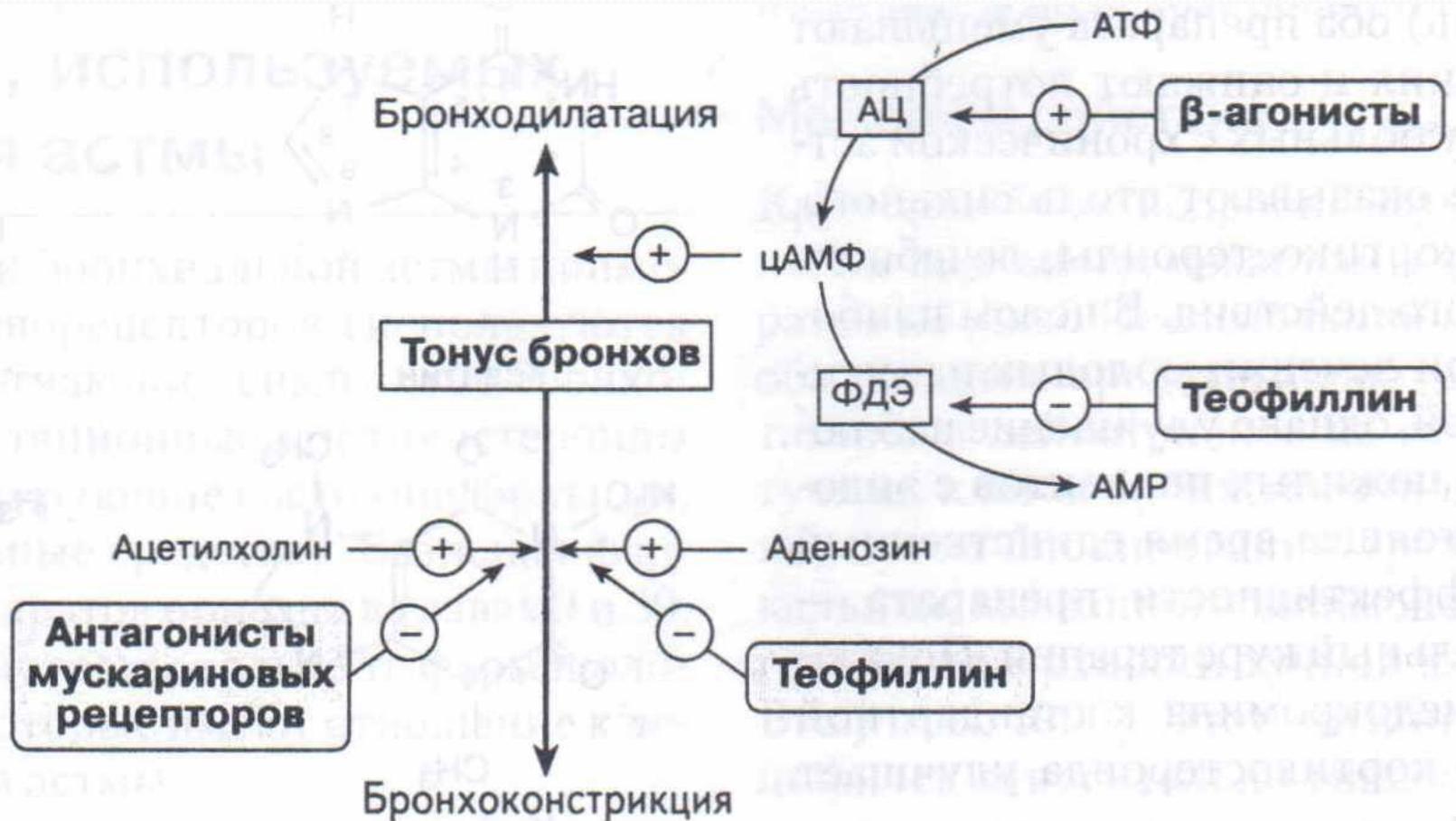
- Достижение и поддержание **контроля над астмой**, это позволит сохранить физическую активность пациентов.

Классификация ЛС для лечения бронхиальной астмы

- ***I. Препараты неотложной помощи (средства для купирования приступа БА и облегчения симптомов БА):***
 - • β_2 -адреномиметики короткого действия.
 - • Ксантины короткого действия.
 - • Системные глюкокортикоиды.
 - • Ингаляционные М-холиноблокаторы.
 -
- ***II. Препараты, контролирующее течение БА (средства для базисной, поддерживающей терапии БА):***
 - Глюкокортикоиды ингаляционные и системные
 - Пролонгированные β_2 -адреномиметики.
 - Антилейкотриеновые препараты.
 - Пролонгированные ксантины.
 - Кромоны.
 - Антитела к IgE.
 -
- ***III. Вспомогательные препараты:***
 - • Муколитики.
 - • Мукорегуляторы.
 - • Мукокинетики.

ЛС для купирования приступа бронхиальной астмы

В – адреномиметики, М – холинолитики и миотропные средства



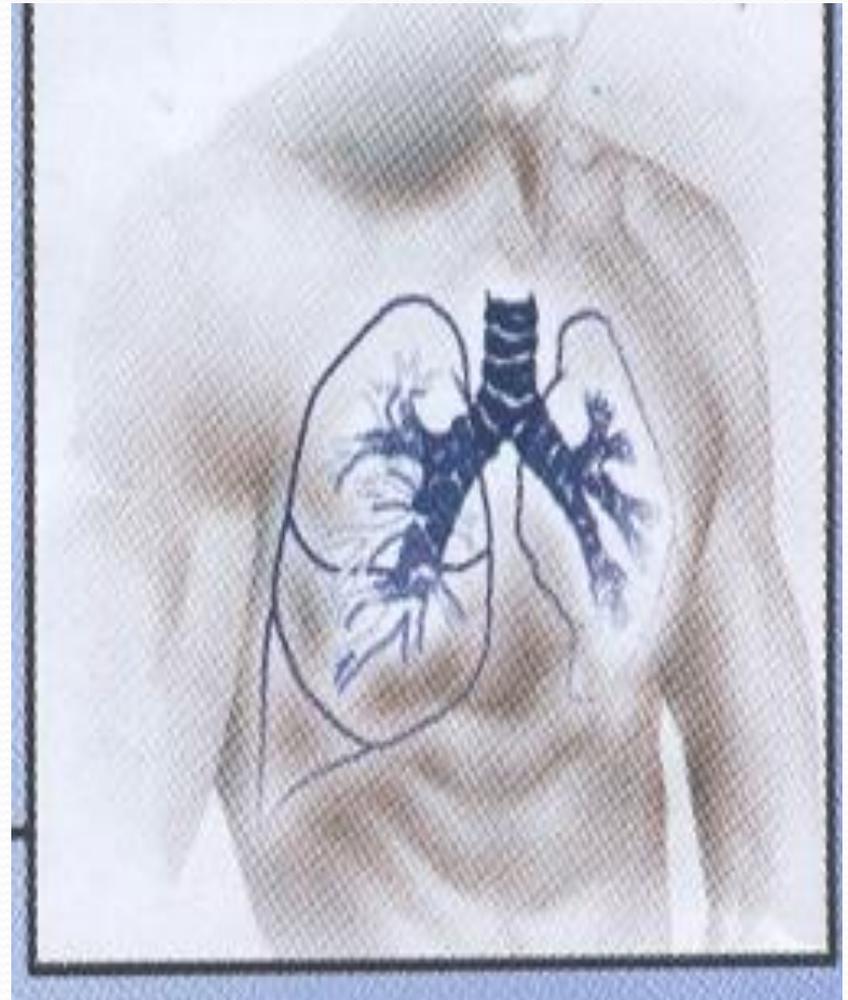
Адренорецепторы

Стимуляция адренорецепторов

Тип рецептора	Локализация	Эффект стимуляции
Альфа-адренорецептор	Мышцы бронхов	Слабое сокращение
	Сосуды бронхов	Сокращение
	Сердечная	Возбуждение
Бета1-адренорецептор	Сердечная мышца	↑ ЧСС, сократимости, проводимости
Бета2-адренорецептор	Мышцы бронхов	Расслабление
	Сосуды бронхов	Дилатация
	Скелетные	Тремор
	мышцы	Гликогенолиз

β- Адренорецепторы

- Физиологические реакции организма на стимуляцию β-адренорецепторов включают стимуляцию частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда, вазодилатацию, расширение бронхов и липолиз.
- β₁-Адренорецептор в одинаковой степени реагирует на адреналин и норадреналин и опосредует стимуляцию реакций сердца и липолиз
- β₂-адренорецептор более чувствителен к адреналину и опосредует такие реакции, как вазодилатация и расширение бронхов.
- Во многих тканях были выявлены соответствующие корреляции между размещением в них β-адренорецепторов и стимуляцией аденилатциклазы, с одной стороны, а также между накоплением циклического АМФ внутри клетки и физиологической реакцией — с другой.



Стимуляторы адренергических рецепторов

Селективные адреномиметики

- **Препараты короткого действия:**
- Фенотерол (Беротек).
- Сальбутамол (Вентолин).
- Тербуталин (Бриканил).

- **Препараты пролонгированного действия:**
- Формотерол (Форадил).
- Сальметерол (Серевент).
- Индакатерол.

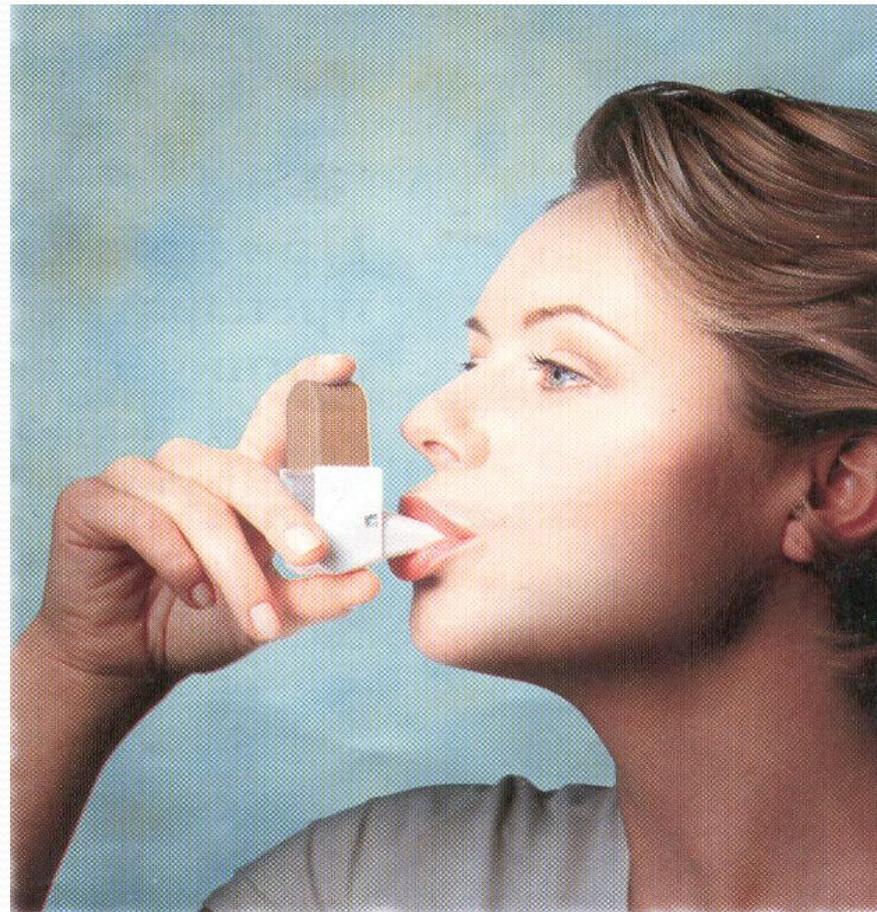
- **Комбинированные препараты:**

- **С глюкокортикоидами:**
- Серетид (флутиказона пропионат + сальметерол).
- Симбикорт (будесонид + формотерол).

- **С М-холиноблокаторами:**
- Беродуал (ипратропия бромид + фенотерол).
- Комбивент (ипратропия бромид + сальбутамол).

Неселективные агонисты β-адренорецепторов.

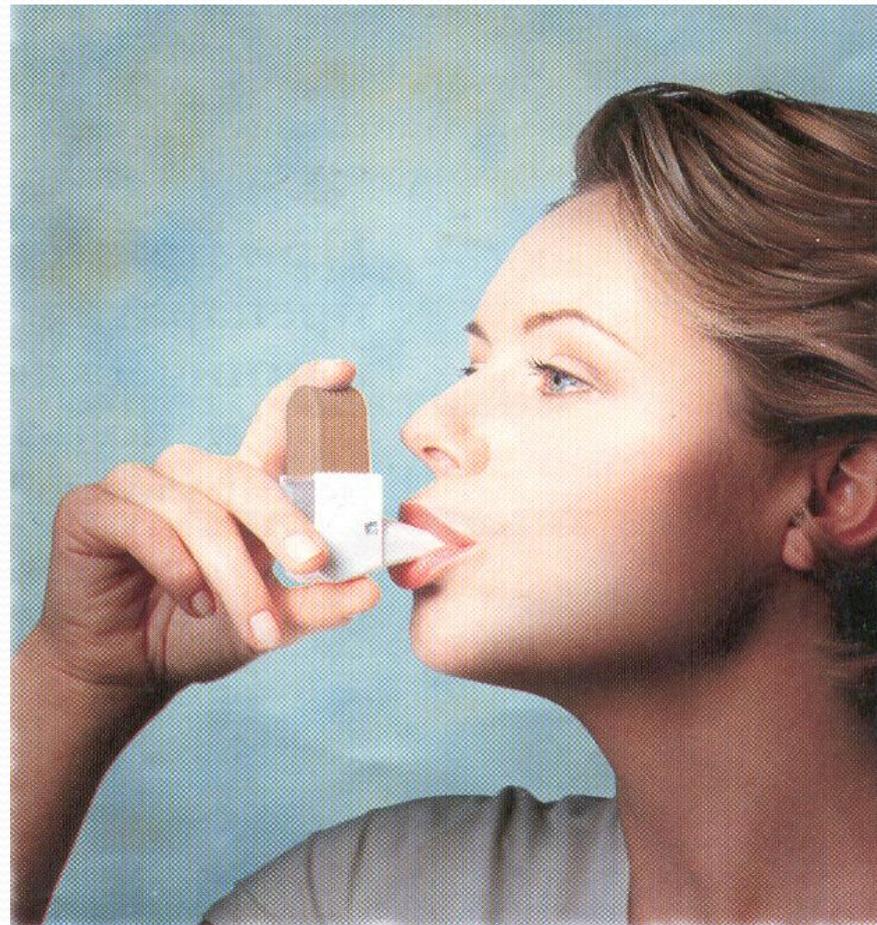
- Стимуляция деятельности сердца такими неселективными β-адренергическими агонистами, как **Изопротеренол** или **адреналин**, а также **эфедрин**, может представлять опасность в случае использования этих препаратов для лечения бронхоспазма.



Селективные агонисты β_2 -адренорецепторов.

Селективные β_2 -адренергические агонисты (алупент, сальбутамол, тербуталин и изоэтарин):

- селективность их относительно, некоторая степень стимуляции миокарда все же возникает под действием этих веществ, особенно при использовании их в сравнительно высоких дозах.



Селективные бета-2 адреномиметики короткого действия

- Быстрый и сильный бронхорасширяющий эффект при ингаляционном введении, поэтому наиболее удобны для купирования приступа БА
- Меньший риск нежелательных эффектов

Селективные β -2 адреномиметики короткого действия

- Наиболее эффективны для купирования приступа БА
- Не должны быть рекомендованы для постоянного применения
- Потребность в ежедневном применении β -2 адреномиметика короткого действия является показанием к назначению противовоспалительной терапии
- Пероральные агонисты должны рассматриваться как препараты второго ряда и применяться в случае неэффективности ингаляционных.

Сальбутамол (*salbutamol*)

Передозировка.

- Тошнота, рвота, АГ, тахикардия, стенокардия, гипокалемия.
- Симптомы могут быть успешно устранены при осторожном применении В-адреноблокаторов.

Взаимодействие.

Бета2-адреностимуляторы нужно применять с осторожностью совместно с ингибиторами МАО и симпатомиметиками.

Бронходилатирующее действие усиливается м-холиноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов.



Сальбутамол (*salbutamol*)

Беременность и грудное вскармливание.

- Сальбутамол проникает через плацентарный барьер и может вызывать тахикардию у плода и вторичную гипогликемию плода, обусловленную гипогликемией у матери. Тем не менее может применяться у беременных.

Побочные эффекты.

- ,Тремор (обычно кистей), беспокойство, напряженность, повышенная возбудимость, головная боль, головокружение,
- расширение периферических сосудов, тахикардия (незначительная при ингаляционном пути введения),
- кратковременные судороги, гипокалиемия при приеме высоких доз,
- аллергические реакции (парадоксальный бронхоспазм и др.), боль в области инъекций.



Метилксантины

- 1. *Препараты короткого действия:*
- • Для купирования приступов бронхоспазма
- 2. *Препараты пролонгированного действия:*
- Для базисной терапии при легком течении БА
- У пациентов, у которых не удалось достичь контроля над БА только с помощью ИГК, комбинация последних с пролонгированными теофиллинами способна улучшить результаты лечения.

Метилксантины

- **1. Препараты короткого действия:**
- • Теофиллин (Эуфиллин).
- **2. Препараты пролонгированного действия:**
- *I поколение:*
- • Теопэк.
- • Теодур.
- • Теотард.
- • Дурофиллин.
- *II поколение:*
- • Дилатран.
- • Теодур-24.
- • Тео-24.

Метилксантины и их недостатки

- Фармакокинетика ТФ подвержена высокой вариабельности и не может быть предсказана в связи с различиями у больных в зависимости от возраста, пола и массы тела, сопутствующих заболеваний, лекарственных взаимодействий.

В связи с этим характерны:

- резкие колебания концентрации в крови**
- небольшая широта терапевтического действия**
- высокая частота побочных эффектов**

Метилксантины. Побочные эффекты.

- - 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.

Признаки обострения бронхиальной астмы

- - появление симптомов в дневные часы хотя бы 3 дня в неделю;
- - все случаи, при которых заболевание ограничивает повседневную активность больного;
- - все случаи пробуждения ночью из-за симптомов БА;
- - потребность в ингаляциях β_2 -АМ короткого действия хотя бы 3 дня в неделю;
- - снижение ПСВ/ОФВ₁ ниже 80% от должного.

Критерии контроля бронхиальной астмы

Проявления	Бронхиальная астма		
	контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
Симптомы в дневные часы	Нет (2 раза в неделю или реже)	Чаше, чем 2 раза в неделю	Три или более приступов частично контролируемой астмы имеются на протяжении недели
Симптомы ночью	Нет	Любые	
Обострения БА	Нет	Один раз в год или более	
Потребность в ингаляционных бронхолитиках	Нет (2 раза в неделю или реже)	Чаше, чем 2 раза в неделю	
Ограничения активности (включая физические нагрузки)	Нет	Любые	
Пиковая скорость выдоха (ПСВ)	Норма	<80% от должного или лучшего индивидуального показателя (если известен)	Одно обострение в течение любой недели. По определению неконтролируемое течение БА в течение недели рассматривается как обострение заболевания

Классификация ЛС для базисной терапии бронхиальной астмы

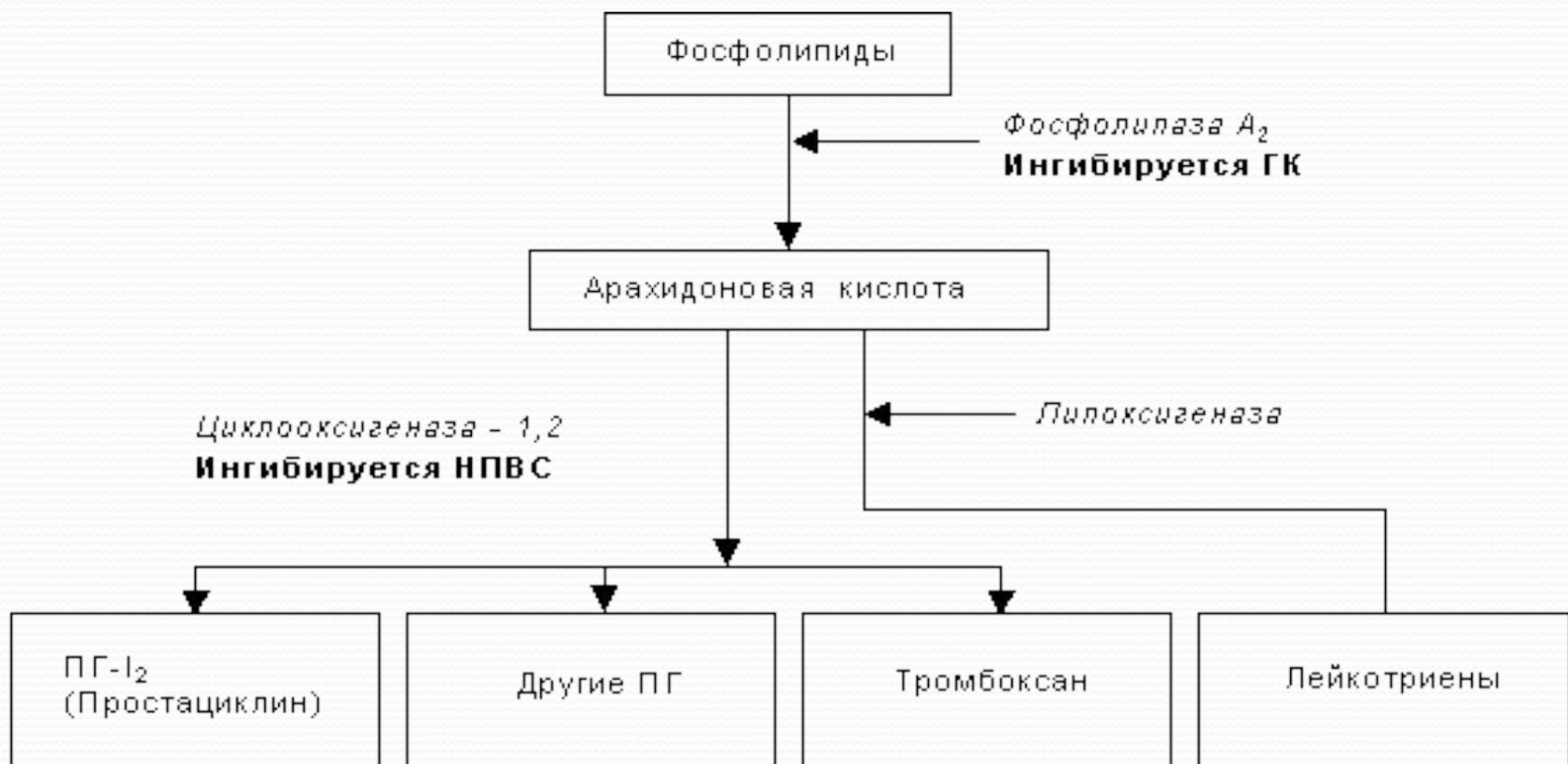
- *I. Препараты неотложной помощи (средства для купирования приступа БА и облегчения симптомов БА):*
 - • β_2 -адреномиметики короткого действия.
 - • Ксантины короткого действия.
 - • Системные глюкокортикоиды.
 - • Ингаляционные М-холиноблокаторы.

- *II. Препараты, **контролирующие течение БА** (средства для базисной, поддерживающей терапии БА):*

- Глюкокортикоиды ингаляционные и системные
- Пролонгированные β_2 -адреномиметики.
- Антилейкотриеновые препараты.
- Пролонгированные ксантины.
- Кромоны.
- Антитела к IgE.

- *III. Вспомогательные препараты:*
 - • Муколитики.
 - • Мукорегуляторы.
 - • Мукокинетики.

Метаболизм арахидоновой кислоты



Глюкокортикостероиды при бронхиальной астме

- Препараты ГК повышают плотность и активность β_2 -адренорецепторов в бронхах,
- β_2 -адренорецепторы в свою очередь запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, приводящих к активации глюкокортикоидного рецептора при меньших концентрациях ГК.
- Под влиянием ГКС происходит увеличение плотности и активности A_2 -аденозиновых рецепторов, через которые также реализуется бронходилатирующее действие.

Системные

глюкокортикостероиды при бронхиальной астме

- • Преднизолон (Дегидрокортизол).
- • Метилпреднизолон (Урбазон).
- • Гидрокортизон.
- Системная глюкокортикоидная терапия сопровождается большим количеством побочных эффектов, поэтому применяется как дополнение к ИГК при тяжелом течении БА.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

- *1.1. Негалогенированные:*
- • Будесонид (Пульмикорт).
- • Циклесонид (Алвеско).

- *1.2. Галогенированные:*
- *1.2.1. Хлорированные:*
- • Беклометазона дипропионат (Бекотид).
- • Мометазона фураат (Асманекс).

- *1.2.2. Фторированные:*
- • Флунисолид (Ингакорт).
- • Триамцинолона ацетонид (Азмакорт).
- • Флутиказона пропионат (Фликсотид).

- *1.3. Комбинированные:*
- • Серетид (флутиказон + сальметерол).
- • Симбикорт (будесонид + формотерол).
-

Ингаляционные глюкокортикостероиды

- **Беклометазон** (бекломет, бекотид, беклат, альдецин)- «золотой стандарт»
- **Флутиказон** (фликсотид, фликсоназе)-наибольший аффинитет к ГК-рецепторам, быстрый эффект, низкая биодоступность и отсутствие системных эффектов
- **Будесонид** (пульмикорт, бенакорт, будесонид-форте)-более активен чем беклометазон, менее выражены системные эффекты
- **Флунизолид** (ингакорт)-менее активен чем беклометазон

Ингаляционные

глюкокортикостероиды

- Для большинства пациентов, как правило, достаточно назначения ИГК 2 раза в сутки, а при легкой степени БА возможно однократное назначение (при использовании будесонида, циклесонида или мометазона фууроата).
- Клинический эффект от проводимой ингаляционной глюкокортикоидной терапии наступает как правило через 3-5 дней (иногда до 4 недель), поэтому начальный эффект от ИГК может быть оценен не ранее чем через 1 неделю после начала лечения препаратом.

Эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов

Препарат	Доза низкая	Доза средняя	Доза высокая*
Беклометазон	200-500	500-1000	≥1000
Будесонид	200-400	400-800	≥800
Флунизолид	500-1000	1000-2000	≥2000
Флутиказон	100-300	300-600	≥600
Триамцинолон	400-1000	1000-2000	≥2000

Циклесонид

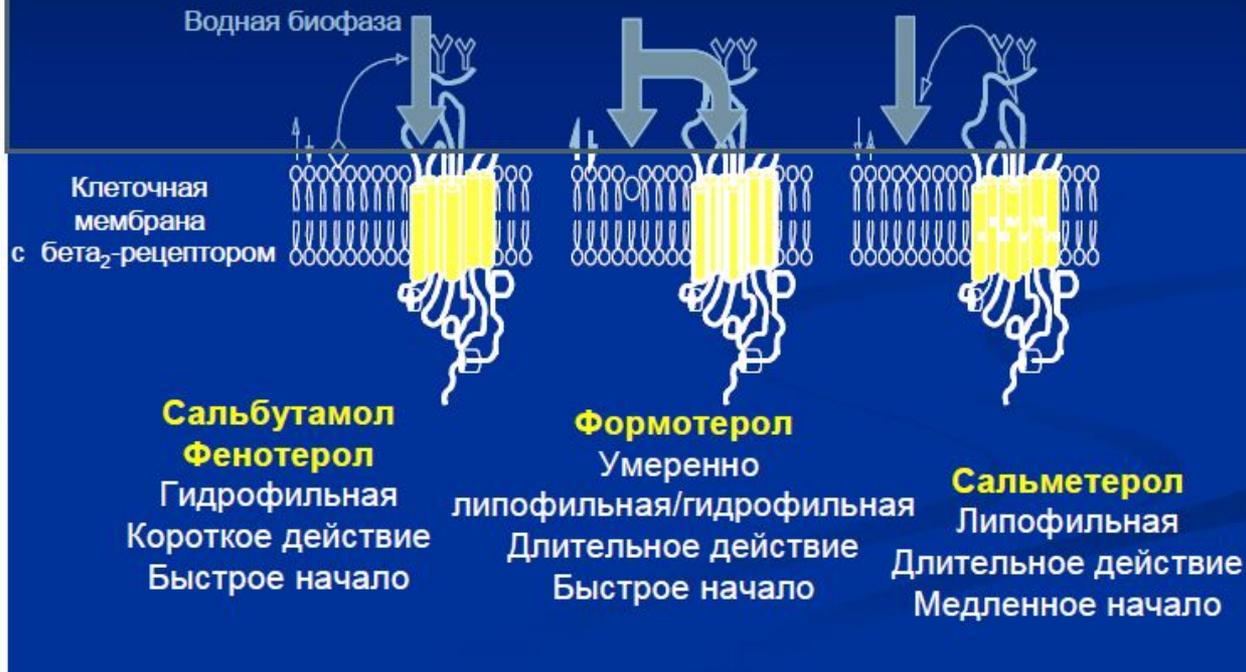
- Этот препарат в виде пролекарства обладает почти в 8 раз более низким сродством к глюкокортикоидным рецепторам по сравнению с дексаметазоном, в то время как после активации в легких под влиянием эстераз данный показатель возрастает более чем в 100 раз.
- Это позволяет резко снизить количество системных и местных (орофарингеальных) побочных эффектов.

ИГК, побочные эффекты

- преобладают кандидоз ротовой полости (до 34%), дисфония (5-10%),
- рефлекторный 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.

Фармакокинетика продолжительных бета₂- адреномиметиков

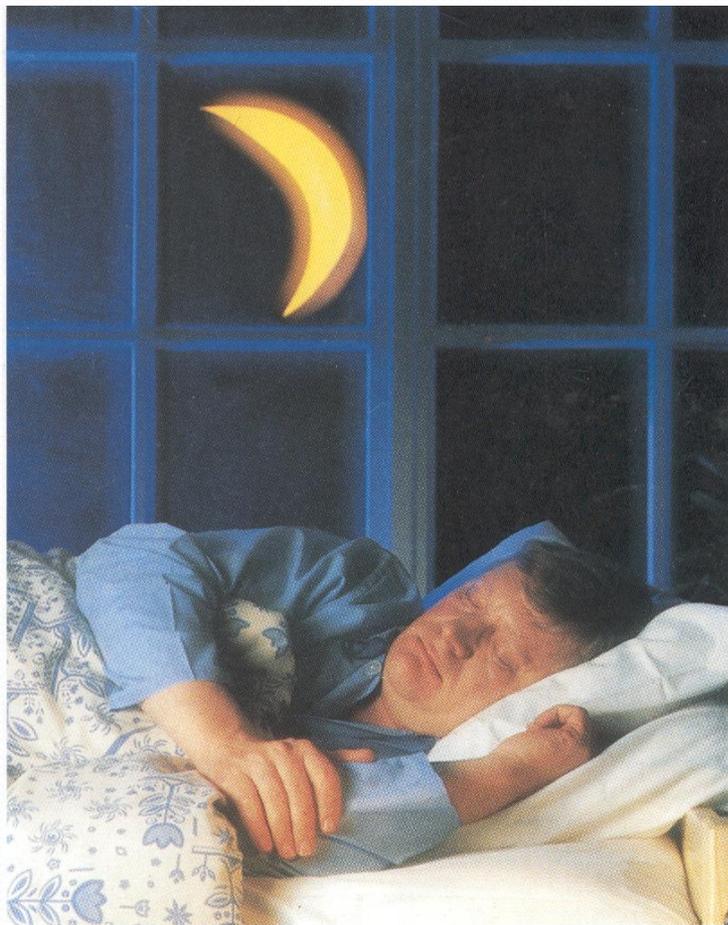
Бета₂-адреномиметики: теория микрокинетической диффузии



Пролонгированные β_2 -агонисты

- Сальметерол (серевент)
- Бронхолитический эффект развивается через 10-30 мин
- Не должен применяться для купирования приступов БА
- Продолжительность действия 12 ч и не зависит от принятой дозы
- Обязательно сочетание с ИГК
- Формотерол-эффект через 1-3 мин
- Продолжительность действия 12 ч, зависит от принятой дозы,
- Может применяться для купирования приступов БА
- В процессе приема может развиться резистентность к препарату (через 4 нед).

Селективные β -2 адреномиметики продолжительного действия



- Сальметерол, формотерол
- - не предназначены для купирования приступов при БА.
- Средства для базисной терапии дополнительно к ГКС (но не вместо их!).
- Они могут быть эффективными при предупреждении ночных симптомов БА.
- Сальметерол 2 раза в сутки более эффективен чем салбутамол 4 раза в сутки.

Рецепторная селективность В2-агонистов В2/В1

- Изопреналин 1.0
- Сальбутамол 1375
- Формотерол 400
- Сальметерол 85000

Комбинированные препараты

- Серетид мультидиск –100мг флутиказона+50 мг сальметерола-по эффективности превосходит оба препарата назначаемые по отдельности

Эффект β_2 -АМ	Эффект ИГК
Активация ГК-рецепторов	Повышение плотности β_2 -адренорецепторов
Синергичное угнетение высвобождения IL-8 под влиянием TNF- α	
Усиление апоптоза эозинофилов, вызванного ИГК	

Комбинированные препараты

- В-2 агонисты активируют гк-рецепторы
- ГК повышают количество В-2 адренорецепторов
- Синергизм между агонистами В-2 рецепторов и ГКС.
- В-2 агонисты (сальметерол) усиливают угнетающее влияние ГК на аллерген-индуцированную активацию мононуклеарных клеток периферической крови.

Антилейкотриеновые препараты

- *Блокаторы лейкотриеновых (цистеиниловых) рецепторов 1 типа.*
- • Зафирлукаст (Аколат).
- • Монтелукаст (Сингуляр).
- • Пранлукаст (Онон).
- *Блокаторы синтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы)*
- • Зилеутон (Зифло).

Лейкотриены

- Лейкотриены представляют собой продукты метаболизма арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути.
- В настоящее время выделяют четыре основных типа лейкотриенов: LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 .
- Основной синтез лейкотриенов в организме осуществляется альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами в легких, аорте, тонкой кишке.

Эффекты лейкотриенов

Образование лейкотриенов резко повышается при БА, что влечет за собой:

- Усиление секреции слизи
- Возрастает миграция клеток, участвующих в развитии аллергического воспаления (активированные Т-клетки, тучные клетки, эозинофилы),
- Повышается проницаемость сосудов,
- Происходит сокращение гладких мышц бронхов.
- По бронхоконстрикторному действию лейкотриены превосходят все известные эндогенные БАВ.

Модуляторы лейкотриенов

- Механизм действия блокаторов лейкотриеновых рецепторов связан с уменьшением действия лейкотриенов на бронхолегочную ткань.
- Место в терапии:
 - «аспириновая астма»
 - препараты второго ряда в лечении персистирующей БА легкой степени у взрослых и детей старше 12 лет.
 - для монотерапии БА если применение ИГК противопоказано или недостаточно эффективно

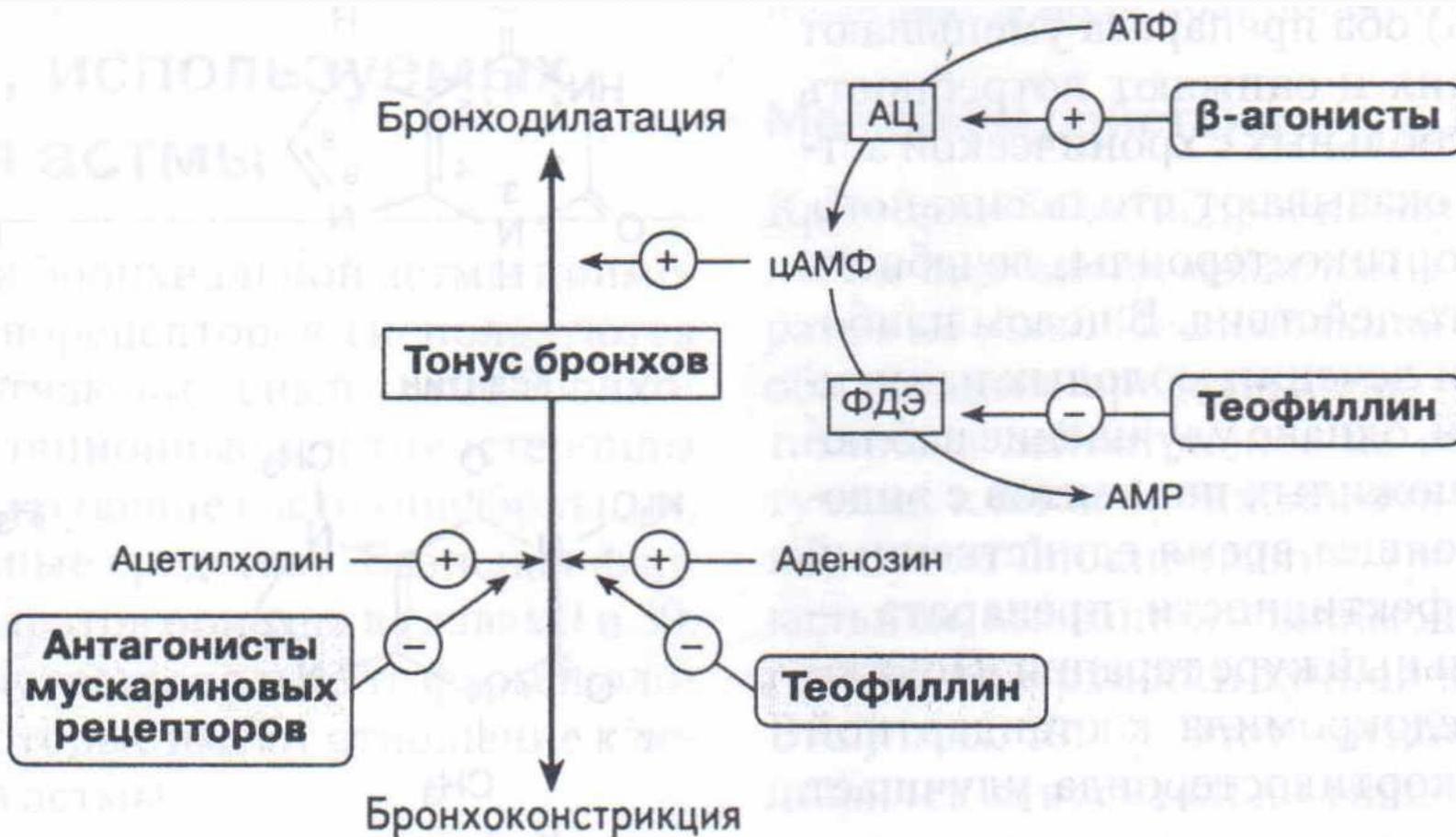
Побочные эффекты антилейкотриеновых препаратов

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

Пролонгированные метилксантины

- *Применяются для:*
- Для базисной терапии при легком течении БА
- У пациентов, у которых не удалось достичь контроля над БА только с помощью ИГК, комбинация последних с пролонгированными теофиллинами способна улучшить результаты лечения.

Пролонгированные метилксантины



Пролонгированные метилксантины

- Обеспечивают более стабильную концентрацию ТФ в крови
- Профилактика ночных и утренних приступов удушья
- Предотвращение приступов в ответ на физ. нагрузку
- Удобный, редкий прием - 1-2 раза в сут

Стабилизаторы клеточных мембран, производные кромоглициевой кислоты (Кромоны)

- *Монопрепараты:*
- • Кромогликат натрия (Интал).
- • Недокромил натрия (Тайлед).
- *Комбинированные:*
- • Дитек (Кромогликат + фенотерол).

Кромоны

- препараты оказывают только профилактическое действие, не обладают бронхолитической активностью;
- - начальный терапевтический эффект наблюдается через 10-14 дней после систематического применения кромонов (иногда позднее), а полное суждение о клинической эффективности препаратов можно сделать примерно через 1-1,5 месяца.
- 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.

Кромоны

- Хромогликат натрия
- Недокромил натрия

Механизм действия:

- 1) стабилизируют мембраны тучных клеток и подавляют их дегрануляцию вследствие снижения поступления ионизированного кальция в цитоплазму
- 2) оказывают специфическое антибрадикининное действие, что ведет к развитию местного противовоспалительного эффекта

Показания:

- 1) атопическая бронхиальная астма (профилактика приступов)
- 2) аллергические риноконъюнктивиты
- 3) Профилактика приступов при астме физ.усилия

Нежелательные побочные действия:

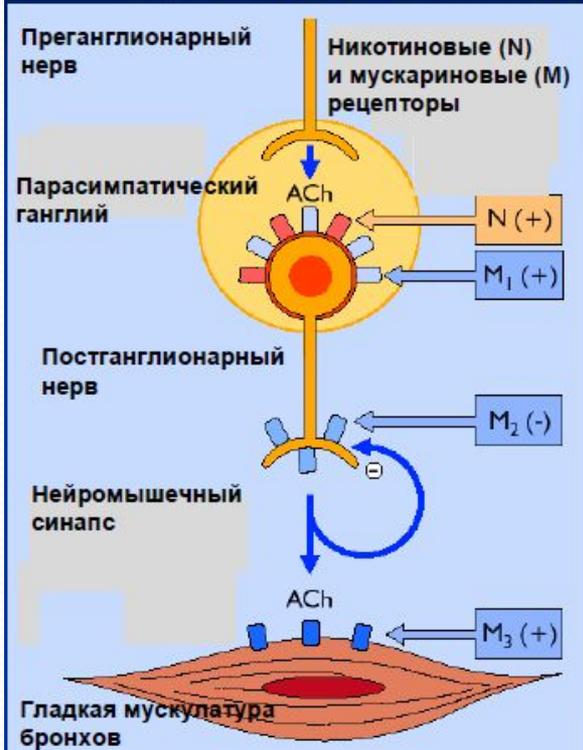
- локальные проявления раздражающего действия (кашель, чувство жжения)

Ингаляционные М-холиноблокаторы

- *I поколение:*
- • Ипратропия бромид (ИБ) (Атровент).
- • Ипратропия йодид (Тровентол).
- *II поколение:*
- • Окситропия бромид (Оксивент).
- *III поколение:*
- • Тиотропия бромид (Спирива).
- *Комбинированные:*
- • Беродуал (ИБ + фенотерол).
- • Комбивент (ИБ + сальбутамол).

холиноблокаторы в лечении бронхиальной обструкции

Холинэргическая регуляция бронхиальной проходимости



- Холинэргический путь - основной в поддержании тонуса бронхов.
- Усиление тонуса блуждающего нерва у больных ХОБЛ приводит к усилению бронхоспазма.

Эффект АЦХ реализуется через три типа М-холинорецепторов:

- M₁ - в парасимпатических ганглиях,
- M₂ - в постганглионарных волокнах (подавление высвобождения АЦХ),
- M₃ - на клетках-эффекторах (гладкая мускулатура, секреторные клетки).

M-ХОЛИНОЛИТИКИ

- Ипратропиум бромид
- Тиотропиум бромид
- Применяются преимущественно для профилактики и лечения дых недостаточности преимущ.при ХОБЛ и реже при БА.

Топические М-холинолитики

Ипратропиум бромид

- Уменьшает реакцию гладких мышц бронхов на ацетилхолин, снижению активности гуанилатциклазы и синтезу цГМФ. В результате происходит торможение дегрануляции тучных клеток и повышение устойчивости клеток мишеней бронхиального дерева к действию медиаторов.
- **Уменьшает объем мокроты, но не влияет на ее вязкость.**
- Препарат выбора при лечении ХОБЛ, с увеличением продолжительности лечения эффект возрастает
- Тиотропиум бромид обладает более продолжительным действием, поэтому назначается 1 раз в сутки, макс эффект через 2-6 часов, продолжительность более 24 часов.
- По клинической эффективности при лечении ХОБЛ превосходит ипратропиум бромид

Ипратропиум бромид

- При бронхиальной астме:
 - Профилактика приступов при противопоказаниях к теофиллину и симпатомиметикам
 - Профилактика приступов ночной астмы
 - Профилактика приступов, индуцированных атмосферными поллютантами и химическими ирритантами,
 - Купирование тяжелого астматического приступа, рефрактерного к монотерапии симпатомиметиками.

Ипратропиум бромид

- Побочные эффекты

- Металлический привкус и сухость во рту,