

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Лекция для фармацевтического факультета

-
- **Бронхиальная астма** - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей инфекционно-аллергической природы, обусловленное комплексным взаимодействием клеток воспаления, иммунокомпетентных клеток и их медиаторов с клетками и тканями бронхов, приводящее к
 - гиперреактивности бронхиального дерева с острой бронхоконстрикцией
 - воспалительному отеку бронхиальной стенки (хроническое продуктивное воспаление), характеризующееся приступами экспираторной одышки вследствие бронхоспазма, нарушения бронхиальной проходимости.
-

Основные направления медикаментозной коррекции бронхиальной астмы:

- Предупреждение и устранение бронхоспазма;
 - Подавление местной аллергической реакции;
 - Подавление воспалительного процесса в дыхательных путях.
-

Основные группы ЛС, применяемых при бронхиальной астме:

Бронхорасширяющие средства

- Адреномиметики
- М-холинолитики
- Производные диметилксантина (миотропные спазмолитические средства)

Средства, устраняющие отек слизистой оболочки (средства базисной терапии)

- Противоаллергические средства
 - Противовоспалительные средства
 - Препараты глюкокортикостероидных гормонов
-

Бронхорасширяющие средства

Адреномиметики

М-холинолитики

Производные диметилксантина

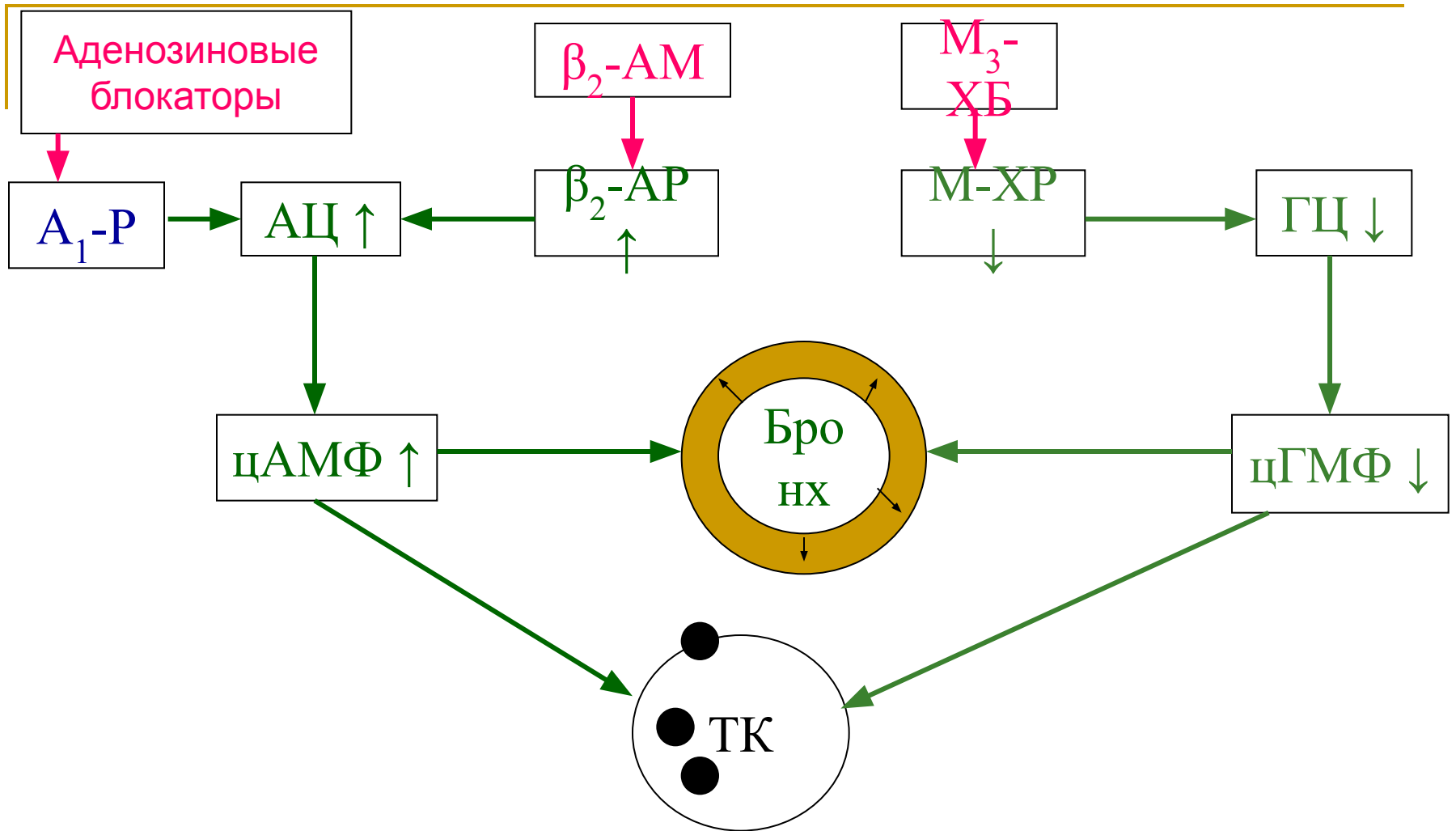
В основе изменения реактивности бронхов лежат (врожденные или приобретенные биологические дефекты)

Изменения функционального состояния β_2 -АР выражаются:

- в нарушении чувствительности этих рецепторов к катехоламинам,
- изменении активности процессов взаимодействия β -АР с АЦ клеточных мембран,
- уменьшении концентрации АЦ-азы в клетках-эффекторах;
- уменьшении количества рецепторов на клетках-эффекторах,
- “превращении” β -АР в α -АР.

Преобладающее влияние М-холинергических рефлекторных механизмов обструкции бронхов, возникающей от

- физической нагрузки,
 - смеха,
 - кашля,
 - вдыхания холодного воздуха или раздражающих газов, химических соединений и пыли.
-



Гладкомышечные элементы бронхов содержат

Адреномиметические средства

αβ-адреномиметики

- прямого действия: **Эпинефрин** (адреналин);
- непрямого действия: **Эфедрина гидрохлорид**,

β- адреномиметики

β₁β₂ – адреномиметики:

Изопреналина гидрохлорид (изадрин),

Орципреналина сульфат (Астмопент- 0,75 мг, аэрозоль во фл.)

β₂ – адреномиметики

- **Короткого действия:**

сальбутамол (Саламол-Эко, **Вентолин** эвохалер,

Сальбутамол-МФ - 100 мкг, аэрозоль во фл., пор., р-р для инг.)

фенотерол (**Беротек Н**, **Беровент-МФ** - 100 мкг, аэрозоль во

фл.), **тербуталин** (бриканил -5 мкг, пор для турбухалера),

гексопреналин (ипрадол);

- **Длительного действия:** **сальметерол** (**Серевент** - 25 мкг, аэрозоль во фл.) **формотерол** (форадил), **кленбутерол** (спиропент)

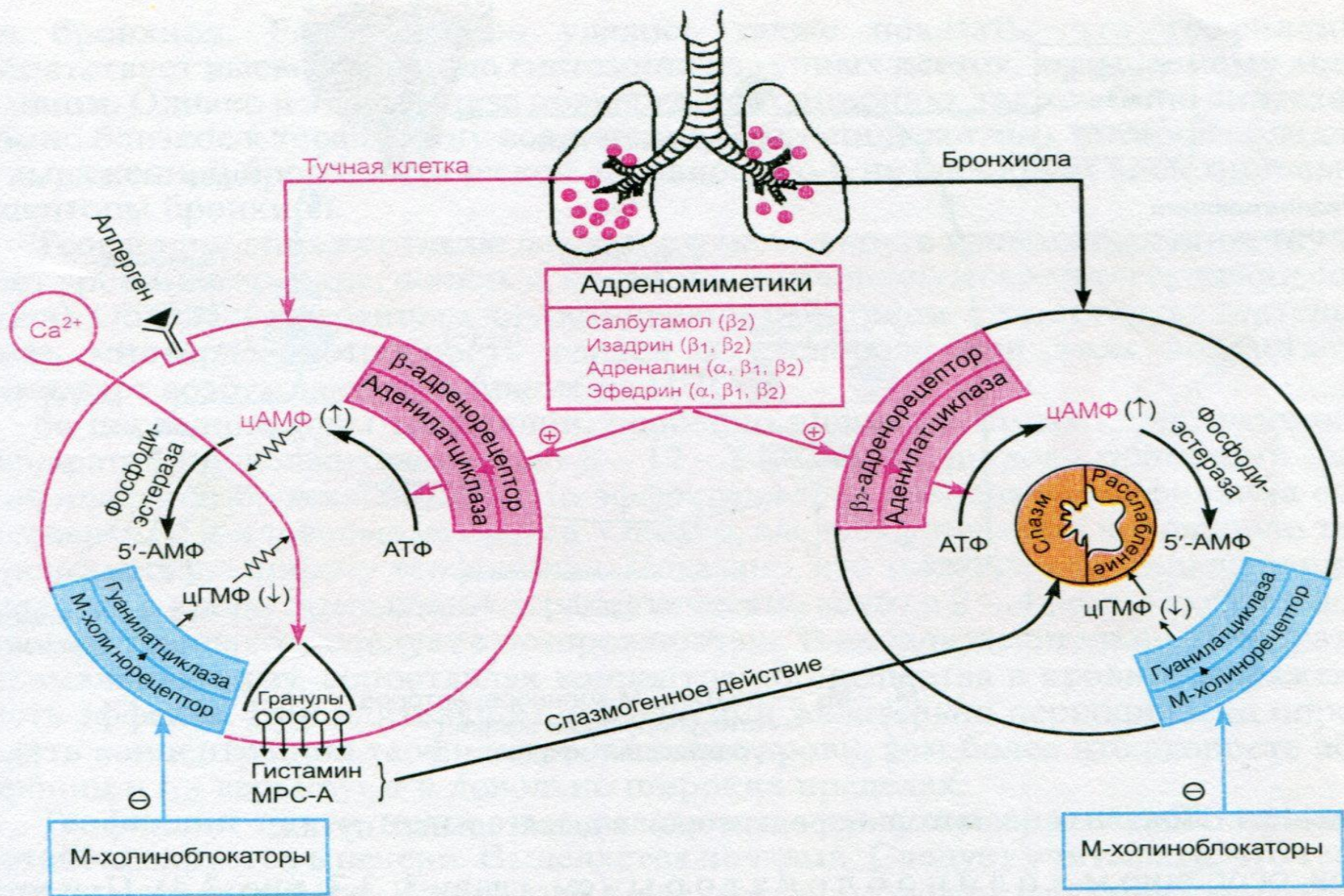
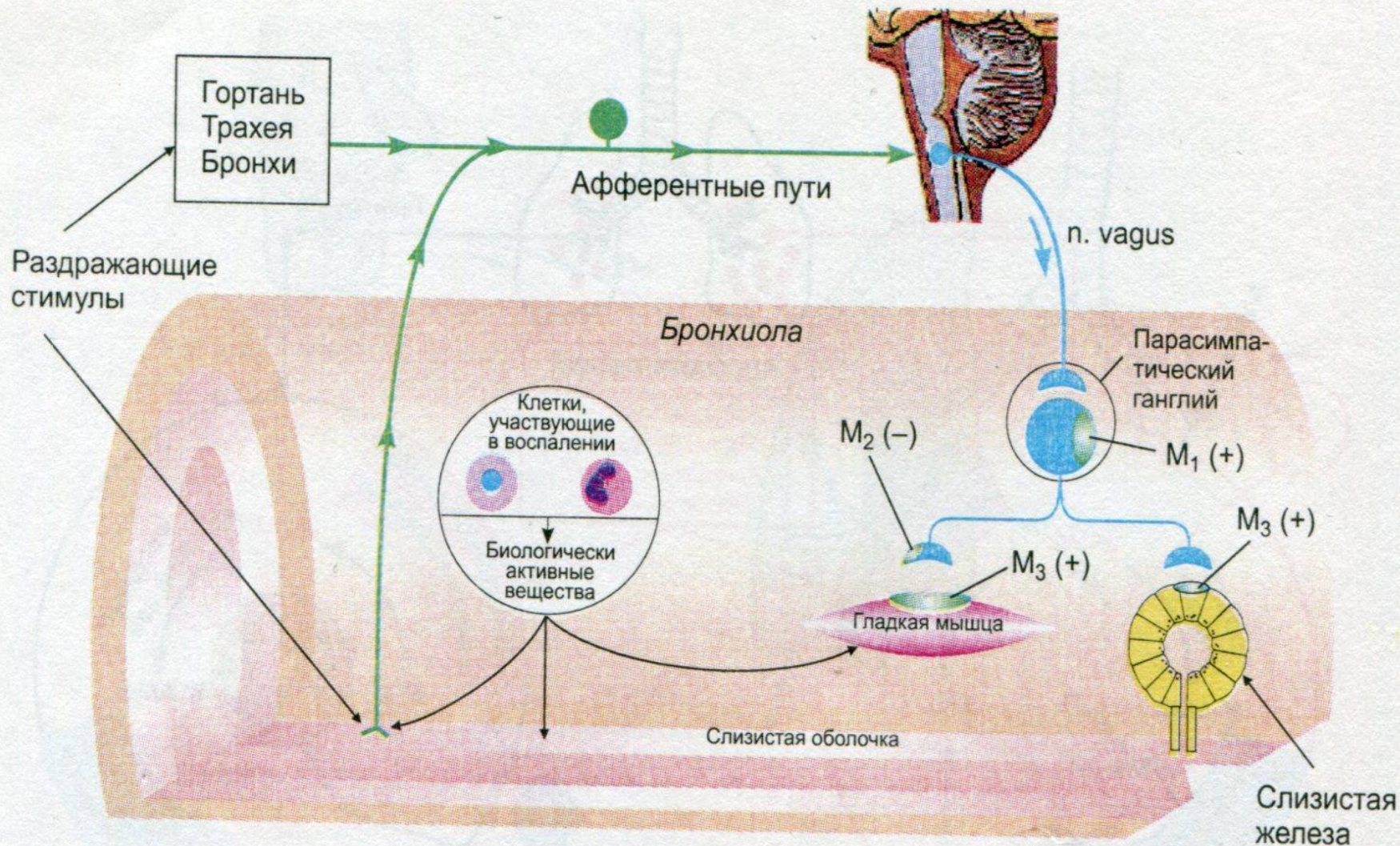


Рис. 13.3. Схема бронхолитического действия адреномиметиков и холиноблокирующих средств.

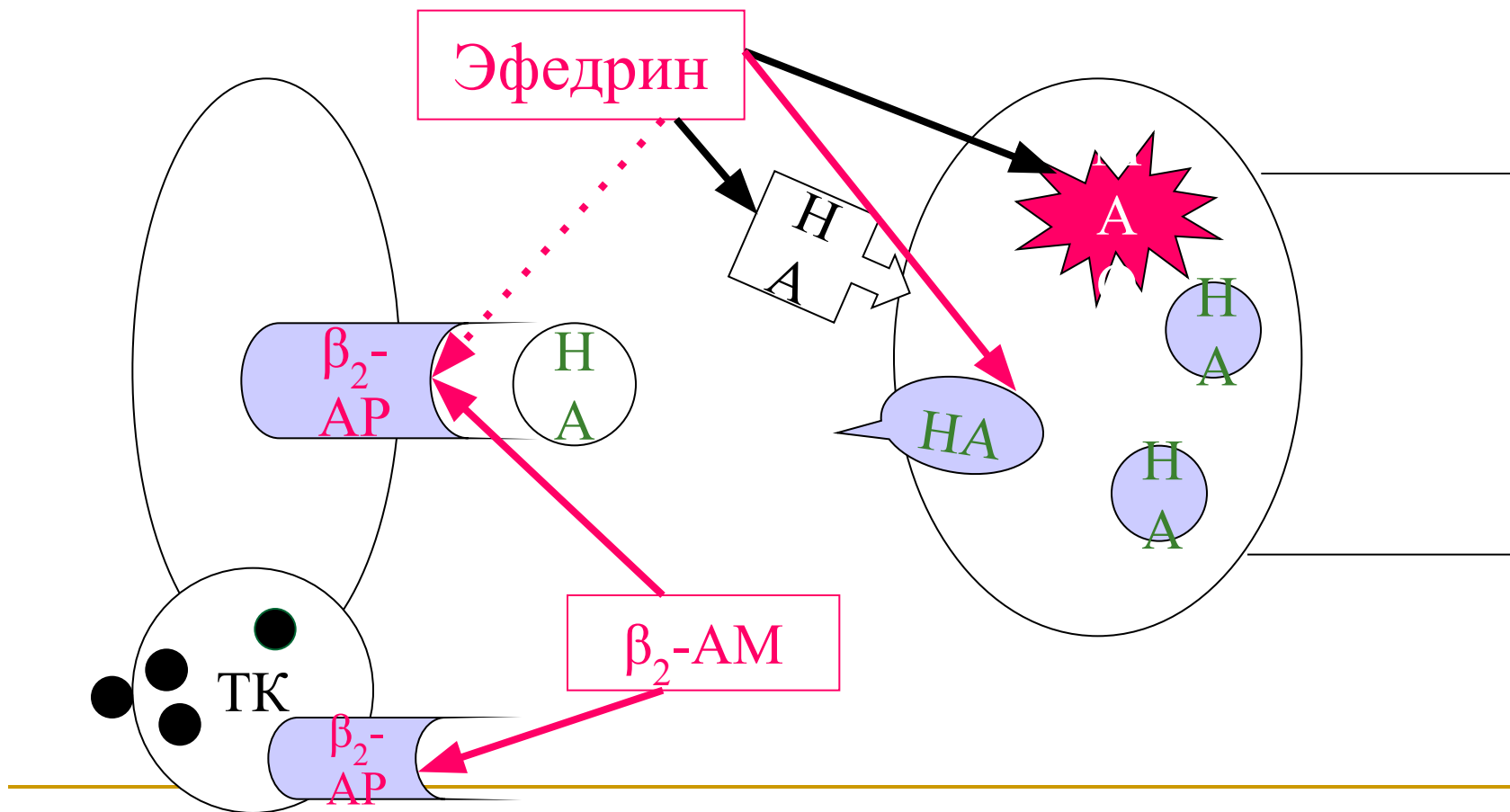
МРС-А — медленно реагирующая субстанция анафилаксии (состоит из лейкотриенов); (↑) — повышение концентрации; (↓) — снижение концентрации; (+) — стимулирующее действие; (−) — угнетающее действие.



M₁ – M₃ — подтипы М-холинорецепторов
 (+) — стимулирующий эффект
 (-) — угнетающий эффект

Рис. 13.4. Локализация м-холинорецепторов в дыхательных путях.

Механизм действия адреномиметиков- стимулируют β_2 -АР на гладкомышечных клетках bronхов и на тучных клетках



Механизм действия эфедрина

- способствует высвобождению норадреналина из пресинаптических окончаний постганглионарных волокон;
- ингибирует MAO;
- тормозит нейрональный захват норадреналина;
- повышает чувствительность всех видов АР к норадреналину и адреналину;
- слабо возбуждает β -АР

Нежелательные эффекты эфедрина

обладает значительным влиянием на ЦНС:

- вызывает возбуждение, беспокойство, бессонницу, тревогу, страх;
- может развиться психическая и физическая зависимость ;
- у детей до 5 лет – парадоксальную сонливость;
- тошноту, рвоту;
- эфедрин повышает ПСС, тонизируя СДЦ
- ЧСС может не изменяться, так как возбуждение β_1 -АР сердца нивелируется рефлексорной активацией вагуса

Эффекты препаратов с β_2 -адреномиметической активностью

- расслабляют гладкую мускулатуру **дистального** отдела бронхов;
- улучшают слизисто-ресничный клиренс - улучшают работу ресничек, повышают их сократительную способность;
- повышают освобождение сурфактанта;
- уменьшают высвобождение БАВ из тучных клеток.

Достоинство - быстрый (через 3-5 мин) и выраженный бронхолитический эффект

Нежелательные эффекты β_2 -адреномиметиков

1. Внелегочные

- тремор вследствие прямого действия препарата на пресинаптические β_2 -АР скелетной мускулатуры;
- тахикардия:
 - в результате прямого действия на β_1 -АР,
 - рефлекторно вследствие периферической вазодилатации через β_2 -АР;

2. Легочные

- β_2 -агонистам короткого действия свойственно явление тахифилаксии – быстрое снижение лечебного эффекта при повторном применении лекарственных препаратов;
- при передозировке или длительном приеме β_2 -АМ могут наблюдаться синдром «замыкания», «рикошета»
- Гипоксемия – нарушение вентиляция/перфузия

Показания для β_2 -адреномиметиков

короткодействующие — для купирования приступа

длительнодействующие — для купирования и профилактики

Противопоказания для β_2 -адреномиметиков

- Артериальная гипертензия
- Стенокардия
- Тахикардия, тахиаритмии
- Гипертиреоз

М-холинолитики

Классические:

Атропина сульфат, платифиллина гидротартрат, метацин

Селективные:

- **Ипратропия бромид**: **Иправент** (40 мкг, капсулы для дипихалера), **Атровент** (аэрозоль, р-р для инг.);
- **Тиотропия бромид**: **Спирива** (18 мкг, капсулы для ингалятора)

Комбинированные препараты:

Сальбутамол+ипратропия бромид: **Комбивент** (120/21 мкг, аэрозоль во флаконах);

Фенотерол+ипратропия бромид: **Беродуал Н** (50/21 мкг, аэрозоль во флаконах)

Механизм действия М-ХБ:

блокируют М-ХР на гладкомышечных и секреторных клетках бронхов, на тучных клетках

Эффекты М-холиноблокаторов:

- расслабление гладкой мускулатуры проксимального отдела бронхов;
 - уменьшение освобождения БАВ из тучных клеток
-

Побочные эффекты системных М-холиноблокаторов

- **нарушение мукоцилиарного транспорта:**
угнетение секреции бронхиальных желез и двигательной активности ресничек мерцательного эпителия бронхов - трудное отхождение вязкой мокроты ;
 - **тахикардия,**
 - **мидриаз** (основные противопоказания — глаукома),
 - **сухость во рту,**
 - **задержка мочеиспускания** (в частности, при аденоме предстательной железы),
 - **обстипация**
-

Преимущества М-ХБ перед β_2 -АМ

- Чувствительность М-ХР бронхов **не уменьшается с возрастом**. Это позволяет применять М-ХБ у больных пожилого и старческого возраста.
- К М-ХБ **не возникает тахифилаксии** при повторном применении.
- Неоспоримым достоинством селективных М-ХБ является **отсутствие кардиотоксического действия**, что делает возможным их применение и у пациентов с сердечными и циркуляторными нарушениями.

Недостатки селективных М-ХБ

- Мало устраняют спазм мелких бронхов и бронхиол.
 - Ацетилхолиновый компонент бронхоспазма присутствует всегда, но в редких случаях он является определяющим
 - Медленное начало действия (через 30-60 мин) после ингаляции
-

Показания для М-ХБ

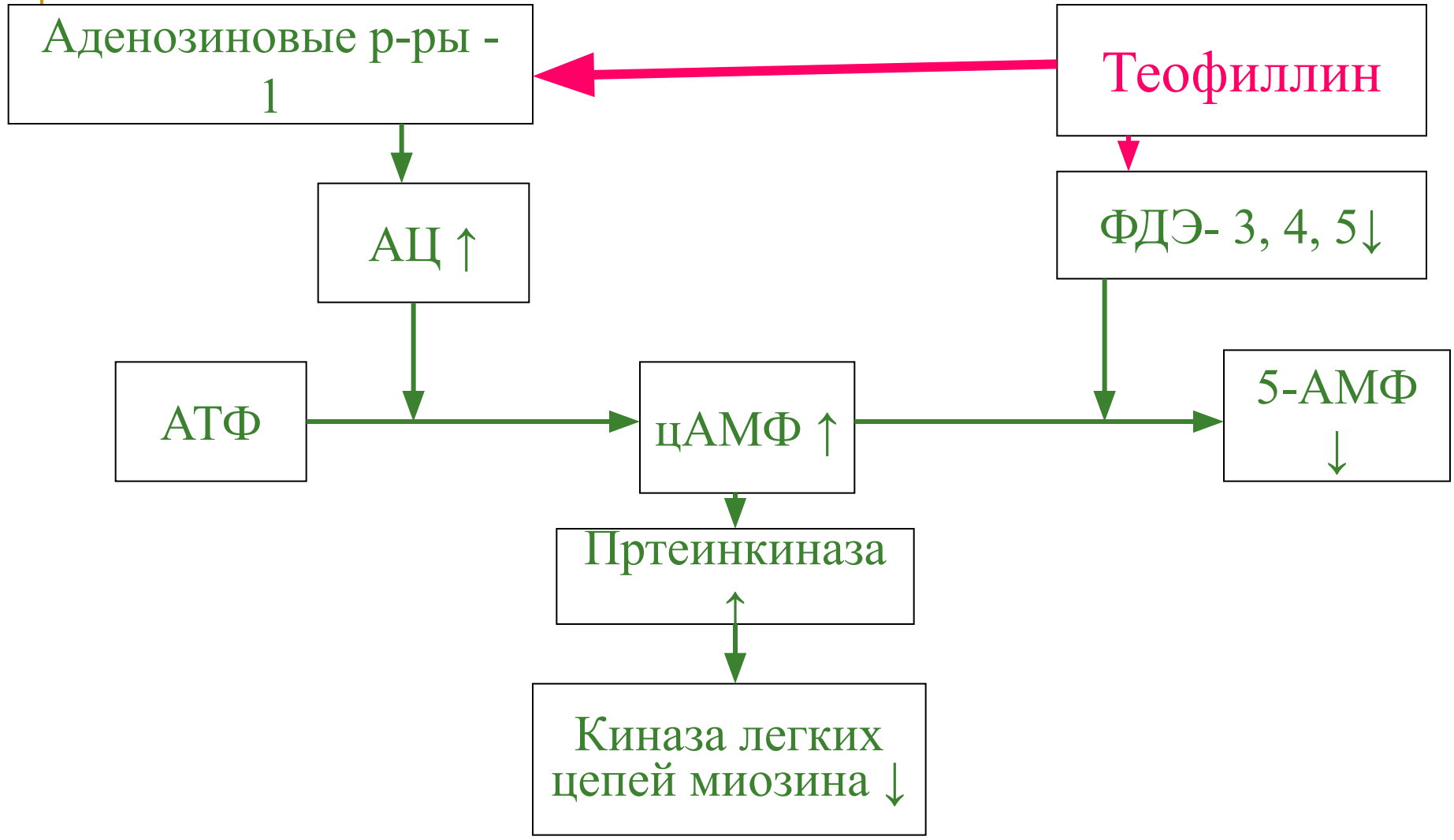
- ХОБЛ, обусловленные физической нагрузкой, холодом, вдыхаемой пылью и т. п.;
 - При выраженной бронхорее;
 - При наличии противопоказаний для β_2 -адреномиметиков
-

Производные диметилксантина

*Короткого действия: Аминофиллин
(Эуфиллин = теофиллин+этилендиамин)*

Препараты теофиллина пролонгированного действия:

- *1-го поколения, применяемые 2 раза в сутки:* Теодур, теопэк, теотард, дуорофиллин, теобилонг, слофиллин, ретафиллин, слобид, вентакс
- *2-го поколения, применяемые 1 раз в сутки:* Эуфилонг, унифил, филоконтин, дилатран, тео-24



Механизм действия теофиллина

Фармакодинамика теофиллина

- Увеличивают синтез и высвобождение эндогенных катехоламинов в надпочечниках.
 - Снижают активность ФДЭ 3, 4 и 5 типов
 - Действуют на пуринергическую систему – 1) увеличивают число A_2 -рецепторов и 2) блокируют A_1 -рецепторы
1. на гладкомышечных клетках бронхов, вызывая их расслабление);
 2. на поверхности тучных клеток ограничивает способность их Fc-рецепторов связывать IgE,
 3. снижает освобождение ФАТ из легочных макрофагов;

Основные легочные эффекты теофиллина

при его концентрации в крови 10-20 мкг/мл

- Бронхолитический;
 - Улучшение мукоцилиарного клиренса;
 - Местный противовоспалительный (блокада ФДЭ лейкоцитов):
 1. уменьшение инфильтрации дыхательных путей эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами;
 2. торможение выделения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , 2, 4 и 5; ФАТ)
 3. активация продукции ИЛ-10, обладающего противовоспалительным эффектом
 - Снижение активности Т-лимфоцитов
-

Основные внелегочные эффекты теофиллина при его концентрации в крови 10-20 мкг/мл

- Расширение артерий малого круга кровообращения, снижение давления в системе легочной артерии - гемодинамическая разгрузка правых отделов сердца
- Слабый мочегонный эффект:
 - повышают почечный кровоток (фильтрация),
 - способствуют удалению ионов (Na^+) и мочевины из мозгового слоя почек через расширенные сосуды (что уменьшает осмотический градиент между первичной мочой и интерстициальной жидкостью),
 - подавляют реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах),
- Улучшение функции диафрагмы и межреберных мышц с усилением вентиляционной функции легких
- Стимуляция ДЦ
- Повышение физической работоспособности

Внелегочные эффекты теофиллина

При концентрации в крови 20-40 мкг/мл

- Увеличение синтеза и высвобождения эндогенных катехоламинов в коре надпочечников.
- Кардиостимулирующее действие: увеличивают силу и ЧСС, потребление O_2 , уменьшают коронарный кровоток

Внелегочные эффекты теофиллина

При концентрации в крови более 40 мкг/мл:

- Увеличение проницаемости сосудистой стенки,
 - Понижение агрегации тромбоцитов (у больных может появиться кровавая рвота и понос).
 - Повышение возбуждения ЦНС, которое сопровождается нарушением сна, тошнотой, рвотой, мышечным тремором, бредом, галлюцинациями и судорогами.
 - Развитие сердечной недостаточности с отеком легких и застоем в большом круге кровообращения.
 - Возникновение гипертермии.
 - Развитие гипогликемии.
-

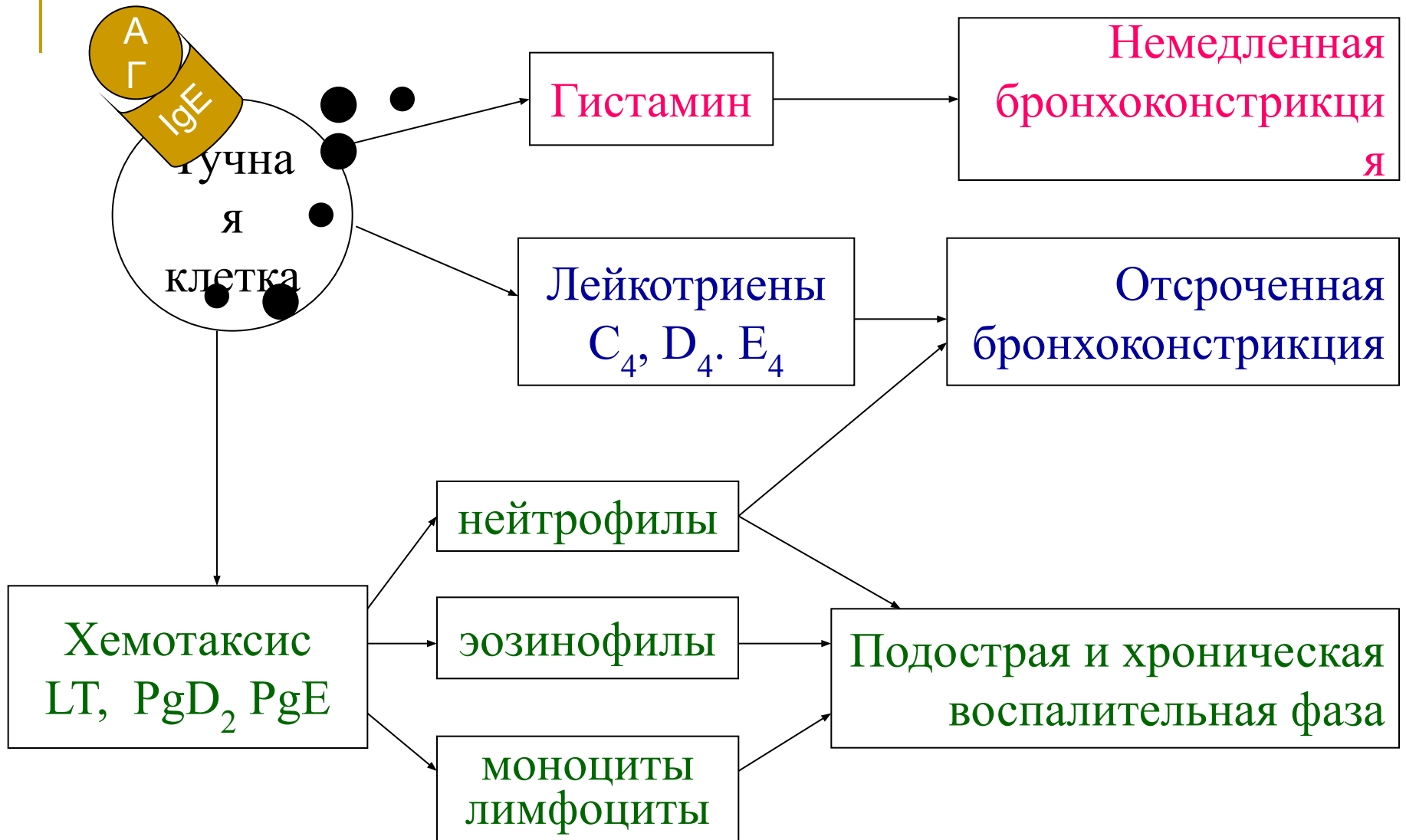
ЛС, устраняющие отек слизистой оболочки bronхов

Средства базисной терапии:

Противоаллергические

Противовоспалительные

Препараты ГКС



Патогенез иммунного воспалительного процесса

Противоаллергические средства

Стабилизаторы мембран тучных клеток

- **Препараты для системного применения**
кетотифен (задитен), окситомид (тинсет)
- **Препараты для ингаляций**
Кромоглицевова к-та, кромолин натрия: Интал (5 мг аэрозоль во фл.; 20 мг, капсулы для ингалятора);
Недокромил натрия: Тайлед (2 мг, аэрозоль во фл.);
- **Комбинированные препараты**
Фенотерол+кромолин натрия: Дитэк (50 мкг/1 мг, аэрозоль во фл.)
Сальбутамол+кромолин натрия: Интал плюс (125 мкг/1 мг, аэрозоль во фл.).

Блокаторы H₁-рецепторов

1-е поколение	2-е поколение	3-е поколение
Дифенгидрамин (Димедрол)	Лоратадин (Кларитин)	Дес(карбоэтокси) лоратадин (Эриус)
Клемастин (Тавегил)	Терфенадин (Трексил)	Фексофенадин (Телфаст)
Прометазин (Дипразин, пиполфен)	Астемизол (Гисманал)	Норастемизол
Хлоропирамин (Супрастин)	Эбастин (Кестин)	Карэбастин
Мекгидролин (Диазолин)	Акривастин (Семпрекс)	
Хифенадин (Фенкарол)	Цетиризин (Зиртек)	Левоцетиризин

Механизм действия стабилизаторов мембран:

- Препятствуют раскрытию кальциевых каналов, нарушают поступление Ca^{2+} в тучные клетки, что ограничивает высвобождение гистамина, ЛТ, ФАТ и др. хемотаксических факторов;
- При этом действие “наработанного” гистамина продолжается до тех пор, пока он не инактивируется гистаминоксидазой;
- Антиаллергический эффект стабилизаторов тучных клеток начинается после окончания действия ранее высвобожденного гистамина, поэтому они не применяются для купирования приступов бронхообструкции или других “острых” состояний.

Эффекты стабилизаторов мембран

- Повышают активность β_2 -АР, устраняя тахифилаксию к катехоламинам;
- Подавляет активацию и высвобождение цитозольных и гранулярных медиаторов и хемотрактантов из большого числа клеток воспаления: эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов;
- Тормозит выделение из эозинофилов LT и др. продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, которые вызывают воспалительные изменения в бронхах и бронхоспазм;
- Препятствуют клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов;
- Препараты этой группы ликвидируют отек слизистой бронхов, предупреждают, но не устраняют спазм гладкой мускулатуры.

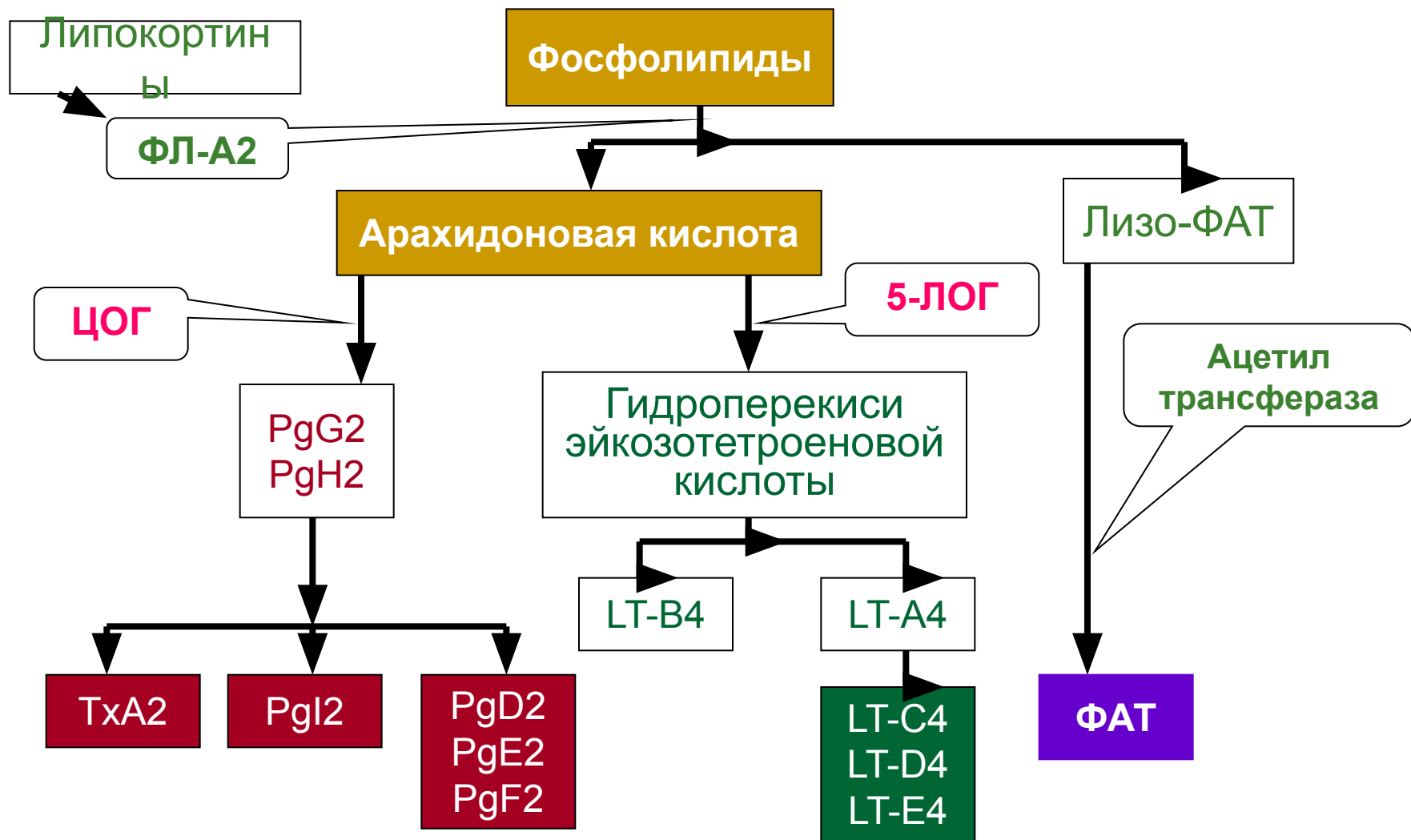
Показания

- Предупреждаю как немедленную, так и отсроченную бронхоспастическую реакцию на вдыхаемый антиген,
 - Предупреждают развитие бронхоспазма при вдыхании холодного воздуха или физической нагрузке.
 - При длительном приеме они уменьшают гиперреактивность бронхов, снижают частоту и длительность приступов бронхоспазма.
 - **Препараты этой группы не применяют для купирования приступа бронхиальной астмы!**
-

Противовоспалительные средства

Используемые для лечения
бронхообструктивного синдрома

Медиаторы воспаления, образуемые из фосфолипидов мембран клеток



Средства, препятствующие действию лейкотриенов

- **Антагонисты лейкотриеновых рецепторов:**

Зафирлукаст (аколат) – блокатор ЛТ цистениловых D_4 - и ульфидопептидных E_4 -, C_4 -рецепторов, **монтелукаст (сингуляр)** является избирательным антагонистом ЛТ- D_4 -рецепторов

- **Ингибитор 5-липоксигеназы: Зилеутон**

Препарат с антимадиаторным действием:

Фенспирид (эреспал)

Основные эффекты антилейкотриеновых средств

- Устраняют бронхоконстрикторное действие ЛТ.
- Уменьшают потребность в β_2 -АМ короткого действия.
- Снижают концентрацию клеточных и внеклеточных факторов воспаления, которые были индуцированы комплексом АТ-АГ
- Уменьшают проницаемость сосудистой стенки, отек слизистой, проникновение эозинофилов в дыхательные пути.
- Эффективны для профилактики приступов бронхоспазма

Фенспирид

Фармакодинамика

- Снижает активность фосфолипазы A_2 ;
- Препятствует воздействию гистамина на H_1 -гистаминовые рецепторы;
- Является антагонистом α_1 -АР;
- Снижает образование факторов хемотаксиса;
- Уменьшает гиперсекрецию бронхиальных желез.
- Препарат устраняет бронхоконстрикцию и оказывает противовоспалительное действие.

Препараты глюкокортикостероидных гормонов

Системные: Преднизолон и др.

Ингаляционные:

- **Беклометазон** (аэрозоль во фл.): **Альдецин-50** мкг, **Беклазон-Эко-100** и **250** мкг, **Беклазон-Эко** легкое дыхание-100 и 250 мкг, **Беклофорт-250** мкг, **Бекотид-50** мкг;
- **Будесонид** (аэрозоль во фл.): **Будекорт-100** и **200** мкг, **Будесонид форте-200** мкг;
- **Мометазон** (аэрозоль во фл.): **Асманекс-200** и **400** мкг;
- **Флутиказон:** **Фликсотид-25**, **50** и **125** мкг, (аэрозоль во фл.), **Флохал-100** и **250** мкг (капсулы для дипихалера);
- **Триамцинолона ацетонид** (азмакорт),
- **флунисолида гемигидрат** (ингакорт),
- **Сальметерол+флутиказон:** **Серетид Эвохалер-25/50**, **25/125** и **25/250** мкг, аэрозоль во фл., **Серетид-Дискус-50/100** и **50/250** мкг, капсулы + инг., **Серофло-50/100** и **50/250** мкг, капсулы для дипихалера
- **Формотерол+будесонид (Симбикорт)**

Клинико-фармакологическая характеристика ингаляционных препаратов ГКС:

- Не дают быстрого эффекта, поэтому их применяют при хронической БА.
- Эффективны только при регулярном применении.
- Эффект развивается постепенно и достигает максимума на 5-7 сутки от начала использования.
- Тормозят, прежде всего, Т-клеточные и только после длительного лечения – также и антителозависимые реакции
- Для ликвидации приступов удушья при гормонально-зависимой БА, при астматическом статусе, развившемся на фоне рефрактерности к адреномиметикам и препаратам теофиллина, ГКС надо вводить парентерально или в более легких случаях назначать внутрь.

«Антиастматическое» действие препаратов глюкокортикоидов является результатом их:

- Противовоспалительного действия (уменьшение воспалительного процесса в бронхах);
- Противоаллергического действия (уменьшение продукции и выделения медиаторов аллергии);
- Иммуносупрессивного действия (уменьшение пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, подавления продукции цитокинов).

Фармакодинамика ингаляционных ГКС

- **Изменяют транскрипцию генов**
- Увеличивают синтез **противовоспалительных** белков (липокортина-1),
- Снижают синтез и высвобождение **провоспалительных** цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, ФНО α , (ГМ-КСФ), в том числе ЦОГ-2 и простагландинов
- Увеличивают апоптоз и снижают количество эозинофилов путем ингибирования ИЛ-5;
- **Приводят к стабилизации клеточных и лизосомальных мембран**
- **Уменьшают проницаемость сосудов**
- Предотвращают инфильтрацию слизистой бронхов эозинофилами, нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами

Фармакодинамика ингаляционных ГКС

- Снижают количество ТК на слизистых дыхательных путей;
- Изменяют клеточный иммунитет, уменьшая число Т-лимфоцитов, подавляют клеточные реакции без изменения выработки антител В-лимфоцитами;
- *Глюкокортикоиды оказывают перmissive действие*, то есть восстанавливают реакцию β -АР на катехоламины (как путем синтеза новых, так и повышая их чувствительность);
- Тормозят М-холинергическую стимуляцию;
- Снижают продукцию и улучшают эвакуацию густой и вязкой мокроты.

Побочные действия системных ГКС

Обмен веществ:

- Синдром Иценко-Кушинга, ожирение,
- гиперлипидемия,
- отрицательный азотистый баланс, гипергликемия, стероидный диабет,
- отрицательный баланс кальция, влияние на метаболизм витамина Д,

Снижение резистентности к инфекции, снижение бактерицидной активности лейкоцитов.

ЦНС: Изменение настроения, возбуждение, депрессия, психозы.

Эндокринная система:

- Подавление функции гипофизарно-надпочечниковой системы.
- Снижение секреции инсулина, СТГ, паратириогормона, кальцитонина, ЛГ
- нарушение менструального цикла,

Побочные действия системных ГКС (продолжение)

- **Влияние на плод при беременности:** подавление функций гипофизарно-надпочечниковой системы новорожденных.
- **ЖКТ:** Пепсическая язва, желудочно-кишечные кровотечения, панкреатит, жировая дистрофия печени.
- **Кровь:** Нарушения свертывания крови, тромбоэмболия.
- **Кожа:** Истончение кожи, стрии, пурпура, гирсутизм, облысение.
- **Мышцы:** Атрофия, миопатия.
- **Кости:** Остеопороз, разрушение позвонков, переломы, замедление формирования скелета.
- **ССС:** Артериальная гипертензия, отеки, дистрофия миокарда.

Механизмы развития стероидорезистентности

- Десенситизация рецепторов;
 - нарушение межбелковых взаимодействий;
 - нарушение димеризации (гомо- и гетеродимеризации) рецепторов;
 - мутация генов, ответственных за синтез рецепторов.
-