

# Слайд-лекция

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,  
для лечения бронхиальной  
астмы (БА)

# Бронхиальная астма

- Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания. В общей популяции она встречается более чем у 5% населения, значительно варьируясь в различных географических регионах мира от 1 до 30%.

# Внутренние и внешние факторы, индуцирующие БА (индукторы)

- **Внутренние факторы:**
- генетическая предрасположенность (существует достаточно подтверждений, что БА является генетически детерминированным заболеванием с риском наследования 35-70 %);
- атопия (выработка повышенного количества антител Ig E — реагины, как реакция на контакт с внешними аллергенами, выражается возрастанием уровня общего и специфического Ig E в сыворотке и положительной реакцией на кожные прик-тесты с использованием стандартизованных аллергенов);
- гиперреактивность дыхательных путей (т.е. состояние, при котором просвет бронхов сужается слишком сильно в ответ на провоцирующие вещества, контролируется геном 5q и наследуется, как правило, совместно с атопией, также порождается или выявляется хроническим воспалительным процессом в дыхательных путях);
- пол (в детстве БА встречается чаще у мальчиков, различие по полу исчезает после 10 лет, а в пубертатном периоде и у взрослых астма чаще встречается среди девушек и женщин);
- расовая принадлежность (различия встречаемости БА среди этнических групп в большей степени обусловлены не расой, а подверженностью лиц аллергенам и диетическим факторам вследствие географического расположения и социально-экономических условий жизни).
- расовая принадлежность (различия встречаемости БА среди этнических групп в большей степени обусловлены не расой, а подверженностью лиц аллергенам и диетическим факторам вследствие географического расположения и социально-экономических условий жизни).
-

- ***Внешние факторы:***
- домашние аллергены (домашняя пыль, животные, тараканы, грибки, плесень, дрожжи);
- внешние аллергены (пыльца, грибки, плесень, дрожжи);
- профессиональные сенсибилизаторы, курение (активное, пассивное);
- воздушные поллютанты;
- респираторные инфекции (респираторно-синтициальная вирусная инфекция у детей раннего возраста);

# КЛАССИФИКАЦИЯ

- Согласно Международной классификации болезней (X пересмотр, ВОЗ, Женева, 1996 г.), выделяется:
- **J 45.0 БА с преобладанием аллергического компонента**
- **J 45.1 Неаллергическая БА**
- **J 45.8 Смешанная БА**
- **J 45.9 БА не уточненная**
- **J 46. Астматический статус (острая тяжелая БА)**

- По степени тяжести различают:
- **Интермиттирующая БА**
- **Легкая персистирующая БА**
- **Средней тяжести персистирующая БА**
- **Тяжелая персистирующая БА**

# Степень тяжести течения БА определяют по следующим критериям:

- *до начала лечения:*

- количество дневных и ночных симптомов;
- кратность использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия;
- выраженность нарушений физической активности и сна;
- величины показателей бронхообструкции ( $ОФВ_p$  ПСВ);
- суточные колебания ПСВ.

- *при проведении противовоспалительной терапии:*

- — по оптимальному объему противовоспалительной терапии (например, доза ИГК), позволяющей обеспечивать контроль над течением заболевания. Если контроль установлен, доза ИГК снижается, а степень тяжести течения БА пересматривается.

- **Интермиттирующая БА \***:  
кратковременные непостоянные  
симптомы менее одного раза в неделю,  
ночные — не чаще 2 раз в месяц,  
нормальные показатели ОФВ, разброс  
показателей **ОФВ** (объем форсированного выдоха) <  
20%.

- **Легкая персистирующая:** СИМПТОМЫ чаще одного раза в неделю, но реже одного раза в день, ночные симптомы чаще 2 раз в месяц, обострения могут влиять на физическую активность и сон, ОФВ<sub>1</sub> > 80 % должных величин, суточный разброс этих показателей до 20 %.

- **Средней тяжести персистирующая:**  
ежедневные симптомы, обострения могут влиять на физическую активность и сон, ночные симптомы чаще одного раза в неделю, ежедневные ингаляции  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ — 80-60 % должных величин, суточный разброс этих показателей 20-30 %.

- **Тяжелая персистирующая:**
- ежедневные симптомы, регулярные обострения, регулярные ночные симптомы, ограничение физической активности, ОФВ<sub>1</sub> < 60 % должных, суточный разброс этих показателей > 30%.

- **АСТМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС**
- Под астматическим статусом (АС) понимают тяжелый астматический приступ, резистентный к обычной для пациента терапии бронходилататорами, ведущий к нарушениям газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) крови.

- Клиническая картина АС характеризуется тремя синдромами:
- респираторным,
- циркуляторным
- нейропсихическим.

# • Респираторный синдром при АС проявляется:

- некупирующимся приступом экспираторного удушья;
- экспираторной одышкой (от 30 до 60 дыханий в мин);
- выраженным «серым цианозом»;
- вынужденной позой, когда грудная клетка находится в положении максимального вдоха;
- участием в дыхании всей дыхательной мускулатуры;
- свистящими сухими хрипами, а во второй стадии — «немым легким»;
- прекращением отделения мокроты;
- профузным потом на лице и шее;
- тяжелой острой дыхательной недостаточностью гипоксемически-гиперкапнического типа, которая резко контрастирует со скудными аускультативными и рентгенологическими данными.

# • Циркуляторный синдром при АС проявляется:

- уменьшением амплитуды или даже исчезновением пульса во время вдоха;
- синусовой тахикардией — более 120 уд/мин;
- повышением систолического АД до 200-220 мм рт. ст. (пульмоногенная гипертензия) или, напротив, его снижением, что свидетельствует о крайне тяжелом состоянии;
- значительной разницей систолического АД на плечевой артерии во время вдоха и выдоха;
- признаками острого легочного сердца: перегрузкой правых камер сердца (ЭКГ) и дилатацией их (ЭхоКГ);
- нарушениями проводимости (блокада правой, реже левой ножки пучка Гиса) и возбудимости сердца (наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы), что усугубляется передозировкой симпатомиметиков, применяемых при БА.

- **Нейропсихический синдром при АС**  
**проявляется:**

- возбуждением, затем торможением, которое может прогрессировать до развития коматозного состояния;
- беспокойством и тревогой;
- дрожью в конечностях;
- частым развитием перед гипоксически-гиперкапнической комой эпизодов психомоторного возбуждения с отказом от проводимой терапии, судорог и потерей сознания.

- По особенностям возникновения и течения выделяет **две формы АС:**  
*анафилактическую и метаболическую.*
- При первой из них преобладают иммунологические или псевдоаллергические реакции с высвобождением большого количества медиаторов (поэтому она и обозначается как анафилактическая).
- При второй — ведущее место занимает функциональная блокада В-адренергических рецепторов.

# ЛЕЧЕНИЕ

- Лечение больных БА проводится длительно, часто пожизненно. Вначале необходимо по возможности предотвратить контакт больного пациента с аллергенами и ирритантами. Пациентам следует строго воздерживаться от курения, избегать контактов с табачным дымом, а также от пребывания в помещении с высокой концентрацией ирритантов во вдыхаемом воздухе.
- Подход к лечению конкретного больного зависит от его состояния и той цели, которая стоит на данный момент перед врачом. На практике необходимо разграничивать следующие варианты терапии:
  - купирование астматического приступа;
  - лечение обострения;
  - базисная противорецидивная терапия;
  - лечение АС.

- **Для купирования астматического приступа** используются бронхолитики, которые применяются самостоятельно пациентом ситуационно в виде дозированного аэрозольного устройства (например, сальбутамол при нетяжелых нарушениях дыхания) или через небулайзер (при тяжелых расстройствах дыхательной функции). При этом бронхолитики рассматриваются как препараты симптоматической терапии.

- **Для лечения обострения** рекомендуется ступенчатый подход **«*step down*»**, или «сверху вниз» (см. ниже).

- **Базисная противорецидивная терапия** (табл.1) осуществляется путем регулярного применения поддерживающей дозы противовоспалительных лекарственных средств (ЛС), наиболее эффективными из которых являются ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК).

- **Лечение АС** проводится с использованием высоких доз системных глюкокортикоидов (СГК) внутривенно и бронхолитиков при коррекции КОС и газового состава крови с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств (кислород, ИВЛ и др.).

- Существуют два подхода к назначению противовоспалительных препаратов, в частности, ИГК.
- Ступенчатый подход *«step up»*, или *«снизу вверх»*, подразумевает назначение минимальных доз ИГК для данной ступени с последующей оценкой эффективности проводимого лечения. В случае неэффективности терапии доза препарата увеличивается до получения клинического эффекта, или происходит его замена на препарат с более выраженной противовоспалительной активностью.

- Ступенчатый подход **«step down»**, или **«сверху вниз»**, подразумевает назначение максимальной дозы противовоспалительного препарата для данной ступени с последующим снижением дозы до минимальной поддерживающей, обеспечивающей сохранение у пациента критериев хорошо контролируемой БА. **Подход «step down» является предпочтительным, так как позволяет быстрее устранить клинические симптомы заболевания, сокращает сроки достижения ремиссии, ведет к снижению суммарного количества ЛС на курс лечения обострения и снижает стоимость лечения.**

## Таблица 1. Схема ступенчатого подхода, направленного на достижение и поддержание контроля бронхиальной астмы (GINA, 2002)

На всех этапах терапии для купирования острой симптоматики следует применять ингаляционный  $2^?_2$ -агонист короткого действия\*, но не чаще 3-4 раз/день

Степень тяжести	Ежедневный прием препарата для контроля заболевания	Альтернативные варианты лечения*
Этап1 Интермиттирующая	Нет необходимости	
Этап 2 Персистирующая БА легкой степени тяжести	ИГК (< 500 мкг беклометазона или его эквивалент)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пролонгированный теофиллин или</li> <li>2. Кромон**** или</li> <li>3. Модулятор лейкотриена</li> </ol>
Этап3 Персистирующая БА средней степени тяжести	ИГК (200-1000 мкг беклометазона или его эквивалент) + ингаляционный $5_2$ -агонист длительного действия.	<p>ИГК (500-1000 мкг беклометазона или его эквивалент) + пролонгированный теофиллин или</p> <p>ИГК (500-1000 мкг беклометазона или его эквивалент) + пероральный <math>5_2</math>-агонист длительного действия или</p> <p>Высокие дозы ИГК (&gt;1000 мкг беклометазона или его эквивалент) или</p> <p>ИГК (500-1000 мкг беклометазона или его эквивалент) + модулятор лейкотриена</p>

## Таблица 1. Схема ступенчатого подхода, направленного на достижение и поддержание контроля бронхиальной астмы (GINA, 2002)

На всех этапах терапии для купирования острой симптоматики следует применять ингаляционный  $\beta_2$ -агонист короткого действия\*, но не чаще 3-4 раз/день

Степень тяжести	Ежедневный прием препарата для контроля заболевания	Альтернативные варианты лечения*
<p><b>Этап 4</b> Тяжелая персистирующая БА</p>	<p>ИГК (200-1000 мкг беклометазона или его эквивалент) + ингаляционный <math>\beta_2</math>-агонист длительного действия +, при необходимости, один из следующих препаратов:                      пролонгированный теофиллин;                      модулятор лейкотриена;                      пероральный <math>\beta_2</math>-агонист длительного действия;                      пероральный ГК</p>	

На всех этапах: после достижения контроля БА и удержания его в течение минимум 3 месяцев следует попытаться постепенно уменьшить дозу поддерживающей терапии, чтобы установить минимальные дозы и количество ЛС, требующихся для поддержания контроля.

\* — другими вариантами средств неотложной помощи (в порядке возрастания стоимости) являются: ингаляционный антихолинергический препарат, пероральный  $\beta_2$ -агонист короткого действия;

\*\* — другие варианты лечения рассматриваются как альтернативные и перечислены в порядке возрастания стоимости; \*\*\* — пациенты с интермиттирующей БА, имеющие нетяжелое обострение, при назначении терапии должны расцениваться как имеющие

# ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АСТМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА

- АС является показанием для немедленной госпитализации и интенсивной терапии больного.
- ***Основными принципами терапии АС являются:***
- немедленное введение СГК в сочетании с бронходилататорами короткого действия;
- контролируемая гидратация и оксигенотерапия;
- коррекция расстройств газообмена и кислотно-основного обмена;
- коррекция расстройств гемодинамики.

# 1. ПРЕПАРАТЫ, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- 1.1. Ингаляционные глюкокортикоиды
- 1.2. Системные глюкокортикоиды
- 1.3. Стабилизаторы клеточных мембран
- 1.4. Модуляторы лейкотриенов
- 1.5. Бета<sub>2</sub>-агонисты длительного действия
- 1.6. М-холинолитики

## 1.1. Ингаляционные глюкокортикоиды

- Ингаляционные ГК в настоящее время являются основными лекарственными средствами для базисного лечения БА. Их эффективность доказана десятилетиями клинической практики у миллионов больных БА
- Назначение ИГК позволяет повысить величину ПСВ и уменьшить потребность в бронхолитиках .
- Лучший уровень контроля за течением БА достигается при использовании более высоких доз ИГК.
- Позднее начало лечения ИГК в последующем иногда ведет к более низким результатам функциональных тестов.
- Доказана высокая эффективность ИГК при назначении 2 раза в день, при применении ИГК 4 раза в день в той же суточной дозе эффективность лечения возрастает незначительно.
- ИГК следует рекомендовать тем пациентам, у которых обычная потребность в применении  $5_2$ -агонистов короткого действия составляет 2-3 раза в день и больше.
- Первоначальная доза ИГК обычно должна составлять 400-1000 мкг/сут (по беклометазону), при более тяжелом течении БА можно рекомендовать более высокие дозы (до 2000 мкг/сут беклометазона) или начинать лечение СГК.
- При достижении положительного эффекта доза ИГК постепенно снижается до минимальной, обеспечивающей контроль за проявлениями БА.
- Снижение дозы ИГК следует осуществлять после того, как состояние пациента оставалось устойчивым в течение 3 месяцев, уменьшая дозу постепенно, на 25-50 % от исходной.
- При обострении БА дозу ИГК следует увеличить в 2-4 раза, или назначить СГК в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут (по преднизолону). Повышенная доза препарата должна сохраняться на протяжении 10-14 дней.

- **Ингаляционные ГК нельзя использовать для купирования приступа БА, так как их эффект развивается медленно — в течение 1 недели, а максимальное действие отмечается примерно через 6 недель от начала терапии.**
- Для ингаляционного введения используются преимущественно **беклометазон, будесонид и флутиказон**; значительно реже применяются **флунизолид и триамцинолона ацетонид**.

- **Фармакодинамика.** ИГК обладают выраженным местным противовоспалительным эффектом, в основе которого лежит снижение синтеза и высвобождения лейкотриенов и простагландинов; ингибирование выработки цитокинов; торможение активации молекул адгезии; снижение проницаемости капилляров; предотвращение прямой миграции и активации клеток воспаления. Кроме того, ИГК снижают гиперреактивность бронхиального дерева, повышают число и чувствительность  $B_2$ -рецепторов гладкой мускулатуры бронхов, а также ослабляют парасимпатическую (М-холинергическую) стимуляцию бронхов.

- **Фармакокинетика.** При ингаляционном введении только 10-20 % ГК достигают дыхательных путей и оказывает местное противовоспалительное действие. Эта часть препарата практически полностью поступает в системный кровоток. Остальные 80-90 % задерживаются в полости рта и затем проглатываются. При использовании спейсера степень проникновения препарата в бронхи увеличивается, а осаждение в полости рта резко сокращается. После всасывания в ЖКТ значительная часть препарата подвергается пресистемному метаболизму в печени. Минимальную системную биодоступность имеет флутиказон (< 1%), максимальную — флунизолид (> 20 %)

**Таблица 2. Сравнительная характеристика ингаляционных  
глюкокортикоидов**  
(Applied Therapeutics, 1995)

<b>Препарат</b>	<b>Местная активность</b>	<b>Системная биодоступность (%)</b>	<b>Период полувыведения (ч)</b>
<b>Беклометазон</b>	<b>5</b>	<b>&lt;5,0</b>	<b>15</b>
<b>Флунизолид</b>	<b>&gt;1</b>	<b>20</b>	<b>1,6</b>
<b>Триамцинолон</b>	<b>1</b>	<b>Нет данных</b>	<b>0,5-1,0</b>
<b>Будесонид</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>2,0-2,8</b>
<b>Флутиказон</b>	<b>10</b>	<b>&lt;1,0</b>	<b>Нет данных</b>

**Таблица 3. Дозы ингаляционных глюкокортикоидов у взрослых**

<b>Доза (мкг/сут)</b>			
	<b>низкая</b>	<b>средняя</b>	<b>высокая</b>
<b>Беклометазон</b>	<b>200-500</b>	<b>500-1000</b>	<b>&gt; 1000</b>
<b>Будесонид</b>	<b>200-400</b>	<b>400-800</b>	<b>&gt;800</b>
<b>Флунизолид</b>	<b>500-1000</b>	<b>1000-2000</b>	<b>&gt;2000</b>
<b>Флутиказон</b>	<b>100-300</b>	<b>300-600</b>	<b>&gt; 600</b>

- **Нежелательные реакции.** ИГК практически не вызывают системных реакций, присущих пероральным препаратам. Только при длительном использовании их в высоких суточных дозах они могут оказывать незначительное угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). Низкая системная активность связана с их быстрой инактивацией в печени и, частично, в легких.
- *Местные реакции* отмечаются редко:
- Дисфония (< 2 %), обусловленная миопатией мышц гортани, обратима и проходит самостоятельно через 2-3 недели применения препарата или при отмене.
- Орофарингеальный кандидоз (< 2 %). Факторы риска: пожилой возраст, ингаляции более 2 раз в день, одновременное назначение антибиотиков и/или СГК внутрь.
- Спорадический кашель за счет раздражения верхних дыхательных путей (< 4 %).
- *Меры профилактики:* полоскание полости рта и горла после ингаляции, использование спейсера.

- **БЕКЛОМЕТАЗОН**

- Рассматривается как «золотой стандарт» среди ИГК. Несмотря на минимальное системное действие, при длительном (более 10 лет) применении беклометазона в дозах 1000-2000 мкг/сут у взрослых пациентов отмечены умеренные явления остеопороза, сравнимые с таковыми при приеме внутрь преднизолона в суточной дозе **5-10** мг.
- **Дозировка:** ингаляционно — 200-1600 мкг/сут в 2-4 приема. На 2-й ступени лечения используются низкие/средние, а на 3-й — максимальные суточные дозы.
- **Формы выпуска**
- Дозированные ингаляторы, содержащие в дозе 50, 100 (*альдецин, беклат, бекломет, бекотид*) и 250 мкг (*беклофорте*) беклометазона дипропионата.
- Ротадиски (блистеры из фольги), содержащие порошок в разовых дозах 100 и 200 мкг (*бекодиск*), ингалируются с помощью специального ингалятора — дискхалера.

- **ФЛУТИКАЗОН**

- Среди всех ИГК имеет наибольший аффинитет к глюкокортикоидным рецепторам. По сравнению с беклометазоном характеризуется в 2 раза более сильным и быстрее (на 3-5-е сутки) развивающимся местным противовоспалительным действием. Достижение равного клинического эффекта происходит при использовании флутиказона в дозе 1/2 от дозы беклометазона. За счет низкой биодоступности флутиказон обладает минимальными системными эффектами. Контролируемые исследования показали, что даже в дозе 2000 мкг/сут флутиказон не влияет на уровень кортизола в крови.
- **Формы выпуска**
- **Фликсотид** — дозированные ингаляторы, содержащие в одной дозе 25, 50, 125 и 250 мкг флутиказона; ротадиски, содержащие в одной дозе 50, 100, 250 и 500 мкг флутиказона.
- **Фликсоназе** — дозированный спрей для интраназального применения, содержащий в одной дозе 50 мкг флутиказона.
- Входит в состав комбинированного препарата «**Серетид**».

- **БУДЕСОНИД**

- По сравнению с беклометазоном несколько более активен. Меньше влияет на функцию надпочечников. Используется в таких же дозах, как беклометазон.

- ***Формы выпуска***

- Дозированные ингаляторы, содержащие в одной дозе 100 мкг (*пультмикоргп*), 200 мкг (*бенакорт*) и 250 мкг (*будесонид-форте*) будесонида.

- **ФЛУНИЗОЛИД**

- По местной противовоспалительной активности уступает беклометазону, применяется в более высоких дозах. Вероятность системного действия выше, но развитие кандидоза ротовой полости отмечается реже за счет использования спейсера, входящего в комплект к ингалятору.
- **Дозировка:** ингаляционно 1000-2000 мкг/сут в 2 приема.
- **Формы выпуска**
- Дозированный ингалятор со спейсером, содержащий в одной дозе 250 мкг флунизолида (*ингакорт*).
- Дозированный ингалятор для интраназального применения, содержащий в одной дозе 25 мкг флунизолида (*синтарис*).

## 1.2. Системные глюкокортикоиды

- Для контроля тяжелой персистирующей БА может потребоваться длительная пероральная терапия СГК, однако ее применение сопряжено с риском развития серьезных НЛР.
- *Эффективность* применения СГК в лечении больных БА обусловлена следующими факторами:
  - быстрое подавление аллергического воспаления в бронхах
  - повышение чувствительности  $B_2$ -рецепторов бронхов к симпатомиметикам и катехоламинам
  - снижение гиперреактивности бронхов.

*Наиболее предпочтительными для перорального приема являются СГК средней длительности действия — преднизолон, преднизон и метилпреднизолон (табл. 4).*

В большинстве случаев СГК следует принимать в виде одной утренней дозы.

Вторым вариантом является прием большей части препарата (2/3-3/4) утром и оставшейся дозы около полудня. Прием СГК в утренние часы снижает риск угнетения ГГНС и развития остеопороза.

**Таблица 4. Сравнительная активность системных глюкокортикоидов**

Препарат	Эквивалентные дозы	ГК активность	МК активность	Период полужизни в плазме (мин)	Период полужизни в тканях (сут)
<b><i>Короткого действия:</i></b>					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
Кортизон	25	0.8	1	30	0,5
<b><i>Средней продолжительности действия:</i></b>					
Преднизолон	5	4	0,8	200	0,5-1,5
Преднизон	5	4	0,8	60	0,5-1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	200	0,5-1,5
<b><i>Длительного действия:</i></b>					
Триамцинолон	4	5		>200	1-2
Дексаметазон	0,75	30		>300	1-3
Бетаметазон	0,75	30		>300	1-3

**Таблица 5. Средняя продолжительность эффекта водонерастворимых глюкокортикоидов**

<b>Препарат</b>	<b>Дни</b>
Гидрокортизона ацетат	6
Преднизолона ацетат ( <i>преднизексал</i> )	8
Метилпреднизолона ацетат ( <i>метипред, депо-медрол</i> )	8
Бетаметазона ацетат ( <i>целестон хронодозе</i> )	9
Бетаметазона фосфат/дипропионат ( <i>дипроспан, флостерон</i> )	14
Триамцинолона ацетонид ( <i>кеналог 40, трикорт</i> )	14

- *Доказательная медицина о применении СГК при БА :*
- Все больные с обострением БА, поступившие в стационар по скорой медицинской помощи, должны получать СГК.
- СГК при внутривенном и пероральном введении у пациентов с тяжелым обострением БА демонстрируют одинаковую эффективность, поэтому при обострениях БА в первую очередь следует использовать пероральные ГК.
- Если продолжительность лечения пероральными ГК не превышает 7-10 дней (по некоторым данным — 2 недели), их можно отменять одномоментно.
- При тяжелом обострении БА преднизолон назначается в дозе 30-60 мг/сут до тех пор, пока БА не становится контролируемой, а показатели функции внешнего дыхания не возвращаются к исходным. Обычно этот срок составляет 7-14 дней, хотя лечение может быть продолжено до 3 недель.

## 1.3. Стабилизаторы клеточных мембран

- К стабилизаторам мембран относятся **хромогликат натрия** (далее хромогликат) и **недокромил натрия** (далее недокромил).
- Из обобщенных публикаций в рамках *доказательной медицины* по опыту применения стабилизаторов мембран вытекают следующие положения:
- Хромогликат и недокромил можно применять в качестве альтернативы  $5_2$ -агонистам для предупреждения БА физического усилия.
- Не существует убедительных свидетельств, на основании которых можно предпочесть недокромил хромогликату и наоборот .
- Хотя недокромил более эффективен, чем плацебо, с учетом степени эффективности он не рекомендуется в качестве препарата первого ряда.
- У пациентов с легким течением БА недокромил может являться альтернативой низким дозам ИГК, не обладая присущими последним НЛР.
- Кетотифен не рекомендуется для лечения БА

- **ХРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ**

- **Фармакодинамика.** Хромогликат натрия стабилизирует мембраны сенсibilизированных тучных клеток и предупреждает внутриклеточное поступление кальция, вследствие чего тормозит высвобождение из них медиаторов воспаления, обусловленное Ig E-механизмом. Блокирует раннюю и, в меньшей степени, позднюю фазу аллергениндуцированного бронхоспазма. Снижает реактивность бронхов, предупреждает рефлексорный бронхоспазм при воздействии некоторых химических агентов (диоксид серы), холодного воздуха, а также на физическую нагрузку.
- **Фармакокинетика.** Плохо всасывается в ЖКТ (1-3%), но легко абсорбируется в легких. После ингаляции около 90 % препарата оседает в трахее и крупных бронхах. Концентрация препарата в плазме крови достигает максимума через 5-10 мин после ингаляции и затем быстро падает. Выводится из организма в неизменном виде с мочой и желчью приблизительно в равных количествах. Период полувыведения около 1,5 ч. Длительность действия после однократной ингаляции — 5 ч.
- **Место в терапии.** Применяется только профилактически: для предупреждения астмы физического усилия, а также при персистирующей БА легкой степени тяжести (как альтернатива низким дозам ИГК). Клинический эффект развивается медленно (проявляется через 2 недели, максимальная выраженность через 4-6 недель) и сохраняется некоторое время после отмены. Эффективность выше у лиц молодого возраста при наличии атонического синдрома.
- **Формы выпуска**
- **Интал** — капсулы по 20 мг, дозированный ингалятор (1 доза — 1 и 5 мг), раствор для нейбулайзера (1 ампула — 20 мг).
- **Кропоз** — дозированный ингалятор (1 доза — 5 мг).
- **Хромоген легкое дыхание** — дозированный ингалятор (1 доза — 5 мг).

- **НЕДОКРОМИЛ НАТРИЯ**

- **Фармакодинамика.** По сравнению с хромогликатом натрия недокромил натрия подавляет активацию и высвобождение медиаторов из большего числа клеток (эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, моноциты, макрофаги, тромбоциты), участвующих в хроническом воспалении бронхов. По выраженности противовоспалительного эффекта в 4-10 раз превосходит хромогликат.
- **Фармакокинетика.** После ингаляционного введения около 90 % препарата оседает в полости рта, трахее, крупных бронхах и лишь около 10 % попадает в легочную ткань. Большая часть препарата проглатывается, но в ЖКТ всасывается лишь около 3 %. Концентрация в плазме достигает максимума через несколько минут после ингаляции. Не метаболизируется, экскретируется с мочой и стулом. Период полувыведения — 1,5 часа.
- **Место в терапии.** См. хромогликат натрия.
- **Нежелательные реакции.** Может отмечаться кашель или кратковременный бронхоспазм, неприятный вкус (15-20 %), тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, головная боль. Местные реакции встречаются редко в виде набухания слизистой носа и чувства раздражения.
- **Дозировка:** ингаляционно, начиная с 2 мг 2 раза в сутки до 4-8 мг 4 раза в сутки.
- **Формы выпуска**
- **Тайлед** — дозированный аэрозоль для ингаляций (1 доза — 2 мг). **Тайлед Минп** — лекарственная форма с синхронером для детей старше 5 лет и пожилых, имеет приятный мятный вкус.

## 1.4. Модуляторы лейкотриенов

- Модуляторы (в некоторых источниках модификаторы) лейкотриенов (МЛ) представляют собой новое поколение пероральных противовоспалительных препаратов для длительной терапии БА. К ним относятся блокаторы рецепторов к цистеинил-лейкотриенам (цисЛТ<sub>2</sub>) — **зафирлукаст** и **мон-телукаст**, а также ингибитор 5-липооксигеназы **зилеутон**
- *Основные доказательные данные о применении МЛ:*
- МЛ являются альтернативой увеличению доз ИГК при недостаточном контроле за течением БА .
- МЛ могут применяться совместно со средними и высокими дозами ИГК.
- Нет достаточного количества данных, которые позволили бы отнести МЛ к числу противовоспалительных препаратов первого ряда у больных БА, однако у пациентов, которые не могут принимать ГК, они являются препаратами выбора.
- МЛ показаны больным с аспириновой БА .

- **ЗАФИРЛУКАСТ, МОНТЕЛУКАСТ**

- Используются в лечении БА с конца 90-х годов XX века. Рекомендованы в виде монотерапии на 1-й и 2-й ступенях лечения, и в качестве дополнительной терапии (например, в сочетании с ИГК) — при более тяжелом течении БА. Могут назначаться для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, а также при лечении аспириновой **БА**.
- **Фармакодинамика.** Блокируют цисЛ-рецепторы гладкой мускулатуры бронхов и других клеток, вследствие чего угнетают эффекты цистеинил-лейкотриенов ( $C_4$ ,  $B_4$ ,  $E_4$ ), которые высвобождаются из тучных клеток и эозинофилов. Подавляют сократимость гладкой мускулатуры дыхательных путей, уменьшают гиперреактивность бронхов, улучшают функцию легких, снижают выраженность симптомов БА и число эозинофилов в периферической крови.
- **Фармакокинетика.** Хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность зафирлукаста составляет 80 % (в присутствии пищи, особенно жирной, может снижаться в 1,5-2 раза), монтелукаста — 63-75 %. Оба препарата хорошо распределяются в организме, но не проходят через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно через ЖКТ. Период полувыведения зафирлукаста — 10 ч, монтелукаста — 3-6 ч.
- **Место в терапии.** Используются при легком и среднетяжелом течении БА в виде монотерапии, при тяжелом течении — в комбинации с ИГК, при аспириновой астме, а также для профилактики бронхоспазма, провоцируемого физической нагрузкой.

## 1.5. Бета<sub>2</sub>-агонисты длительного действия

- Данная группа включает два препарата — **сальметерол и формотерол**, созданные в конце 80-х годов XX века. Характеризуются высокой селективностью в отношении b<sub>2</sub>-адренорецепторов .
- **Основные доказательные данные о применении В2-агонистов длительного действия при БА:**
- b<sub>2</sub>-агонисты длительного действия являются альтернативой увеличению доз ИГК при недостаточном контроле за течением БА, они могут применяться в качестве дополнительной терапии при умеренном и тяжелом течении БА.
- Не рекомендуется использовать b<sub>2</sub>-агонисты длительного действия для купирования острых приступов БА (кроме формотерола) и применять их без противовоспалительной терапии.
- На фоне применения b<sub>2</sub>-агонистов длительного действия должен быть продолжен прием препаратов короткого действия для купирования симптомов БА .

- **САЛЬМЕТЕРОЛ**

- **Фармакодинамика.** По характеру взаимодействия с рецепторами саль-метерол отличается от  $\beta_2$ -агонистов короткого действия. Благодаря высокой липофильности он быстро проникает в мембраны клеток дыхательных путей, где депонируется, вследствие чего задерживается поступление препарата к гладким мышцам и  $\beta_2$ -рецепторам. Поэтому бронхолитический эффект развивается через 10-30 мин после ингаляции. Увеличенная продолжительность действия сальметерола также обусловлена его депонированием в мембранах в непосредственной близости от рецепторов, что дает возможность препарату взаимодействовать с ними в течение длительного времени. Продолжительность действия составляет 12 ч и не зависит от принятой дозы.

- **Нежелательные реакции**

- Встречаются реже, чем у селективных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия:
- головная боль;
- тахикардия, экстрасистолия;
- тремор;
- парадоксальный бронхоспазм;
- сухость во рту, тошнота;
- гипокалиемия (особенно при сочетании с диуретиками, ГК, метилксантинами и у пациентов с гипоксией);
- — раздражительность или возбуждение.

- **ФОРМОТЕРОЛ**

- Формотерол по сравнению с сальметеролом обладает меньшей липофильностью, поэтому значительная доля препарата остается в водной фазе и более быстро проникает к  $5_2$ -рецепторам гладких мышц дыхательных путей. Это обеспечивает более быстрое развитие бронхорасширяющего эффекта — через 1-3 мин после ингаляции, что позволяет использовать формотерол не только для профилактики, но и для купирования приступов БА. Продолжительность действия в среднем составляет 12 ч, но зависит от принятой дозы и может снижаться после 4 недель регулярного применения.
- **Дозировка:** ингаляционно 4,5-12 мкг 2 раза в день.
- **Формы выпуска**
- **Форадил** — дозированный ингалятор, 1 доза — 12 мкг; порошок для ингаляций по 12 мкг в дозе.
- **Оксис Турбухалер** — порошок для ингаляций, в 1 дозе 4,5 и 9 мкг.

## 1.6. М-холинолитики

- Данная группа включает **ипратропиум бромид** (далее ипратропиум) и **тиотропиум бромид** (далее тиотропиум), которые используются для профилактики и лечения дыхательной недостаточности преимущественно при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и, реже, при БА.
- Согласно основным доказательным данным, М-холинолитики не рекомендуются в качестве препаратов первого ряда для лечения БА, за исключением случаев толерантности к действию  $\beta_2$ -агонистов.

- **ИПРАТРОПИУМ БРОМИД**

- **Фармакодинамика.** Блокируя М-холинорецепторы гладких мышц бронхов, ипратропиум уменьшает их реакцию на ацетилхолин, вызывающий сокращение этих мышц и сужение бронхов. Блокада М-холинорецепторов приводит к снижению активности гуанилатциклазы, что уменьшает синтез цГМФ. Следствием этого является торможение дегрануляции тучных клеток и повышение устойчивости клеток мишеней бронхиального дерева к действию медиаторов воспаления. Ипратропиум снижает объем мокроты, но не влияет на ее вязкость.
- **Фармакокинетика.** Ипратропиум практически не всасывается через слизистую оболочку бронхов и ЖКТ, не проникает через ГЭБ. Бронхолитический эффект развивается в течение 5-30 мин, достигая максимума через 1-2 ч, и продолжается в течение 4-8 часов.
- **Место в терапии.** Является препаратом первой ступени при лечении ХОБЛ. Должен применяться длительно, при этом его эффект усиливается, улучшаются клинические симптомы заболевания (диспноэ, утомляемость), снижается частота обострений заболевания.

- **ТИОТРОПИУМ БРОМИД**

- Новый М-холиноблокатор, сходный по фармакодинамике с ипратропиумом. Обладает более длительным действием, поэтому назначается 1 раз в сутки. Эффект развивается через 30-60 мин., максимальное действие — через 2-6 ч, продолжительность — более 24 ч. В контролируемых исследованиях показано, что тиотропиум превосходит ипратропиум по клинической эффективности при лечении ХОБЛ.

## 2. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- В настоящее время в качестве средств первого выбора для купирования эпизодов бронхоспазма используют селективные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия —
  - сальбутамол, фенотерол, тербуталин.
- 2.1. Селективные симпатомиметики
- 2.2. Неселективные симпатомиметики
- 2.3. Метилксантины

## 2.1. Селективные симпатомиметики

- К эталонным селективным симпатомиметикам относятся **сальбутамол** и **тербуталин**, несколько меньшей селективностью обладает — **фенотерол**.
- Активируя преимущественно  $\beta_2$ -рецепторы, в терапевтических дозах они практически не вызывают НЛР, связанных со стимуляцией  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, таких как тахикардия, нарушения ритма, артериальная гипертензия, головная боль и др. Основной их недостаток — короткая продолжительность действия (4-6 ч), требующая частого применения в течение суток и являющаяся причиной низкой концентрации препарата в крови в ночное время.
- **Место в терапии.**  $\beta_2$ -агонисты короткого действия показаны практически всем больным при купировании приступов удушья.

- **Ингаляционная терапия при комбинации «спейсер-дозированный ингалятор»**
- Спейсер представляет собой пластмассовый резервуар каплевидной формы, суженная часть которого присоединяется к ингалятору, а расширенная имеет наконечник, вставляемый в ротовое отверстие. Использование спейсера увеличивает проникновение препарата в дыхательные пути (в 7-14 раз при тяжелом обострении БА)

- **Ингаляторы системы «Легкое дыхание»**

- Представляют собой новый вид дозированных, не содержащих фреон, ингаляторов, которые не требуют координации вдоха с доставкой препарата в дыхательные пути. Ингалятор срабатывает автоматически на вдох пациента, имеет скорость выброса в 4 раза ниже, чем обычные ДИ, и поэтому, ингалируемый препарат, создавая облако аэрозоля в приложенном спейсере, не «ударяет» в заднюю стенку глотки и не оседает на ней. При этом увеличивается количество препарата, проникающее в дыхательные пути.

- **Ингаляционная терапия при помощи порошковых ингаляторов**
- Существуют порошковые формы препаратов, которые вводятся в дыхательные пути с помощью специальных устройств (спинхалер, дискхалер, турбохалер, аэролайзер, мультидиск). При этом поступление препарата активируется вдохом пациента. Эффективность дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов одинакова.
- Достоинством порошковых ингаляторов (ингаляторов сухой пудры) является возможность достижения высокой степени проникновения препарата в бронхи — до 17-32 %, однако для правильного проведения ингаляции необходимо создание инспираторного потока не менее 30 л/мин. Известны три поколения порошковых ингаляторов:
  - (1) капсульные — спинхалер, ротахалер, дискхалер;
  - (2) резервуарные — турбухалер, циклохалер, изихалер;
  - (3) мультидозированные — мультидиск, аккухалер.

- **Ингаляционная терапия при помощи небулайзеров**

- Оптимальным способом доставки ингаляционных препаратов является применение небулайзеров, которые обеспечивают превращение жидкой лекарственной формы препарата в аэрозоль с размером частиц 3-5 мкм.
- *Достоинства ингаляционного введения  $B_2$ -агонистов при помощи небулайзеров:*
- Возможность доставки в дыхательные пути большой дозы препарата.
- Отсутствие необходимости выполнения форсированных дыхательных маневров и четкой координации вдоха с высвобождением препарата.
- Возможность использования в ситуациях, когда препарат не может быть доставлен в дыхательные пути при помощи портативных ингаляторов или когда тяжесть состояния пациента не позволяет

- **САЛЬБУГАМОЛ**

- Один из самых селективных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия. Влияние его на частоту сердечных сокращений в 7-10 раз меньше, чем у орципреналина.
- *Фармакокинетика.* При приеме внутрь хорошо всасывается, максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. Частично метаболизируется в ЖКТ и печени. При ингаляционном введении бронхорасширяющий эффект развивается непосредственно после введения, максимум действия — через 40-60 мин, продолжительность — 4-6 ч.
- *Дозировка:* ингаляционно с помощью ДИ по 1-2 вдоха (100-200 мкг) не более 6 раз в сутки; с помощью небулайзера по 2,5-5 мг в физиологическом растворе в течение 5-15 мин не чаще 4 раз в сутки; внутрь 8-16 мг/сут; внутримышечно по 500 мкг с интервалом 4 ч; внутривенно болюс 250 мкг с последующей инфузией 5-20 мкг/мин.

- **ФЕНОТЕРОЛ**

- Несколько превосходит сальбутамол по активности и длительности действия. Имеет сходный с ним аффинитет к  $\beta_2$ -адренорецепторам, но в 10 раз меньшую селективность, что и определяет более частое развитие НЛР и худшую переносимость.
- *Дозировка:* ингаляционно 100-200 мкг (1 вдох) не более 3-4 раз в сутки.
- **Формы выпуска**
- Дозированные ингаляторы по 100 и 200 мкг в 1 дозе (**беротек**).
- Входит в состав комбинированных препаратов «**Дитек**», «**Беродуал**» и «**Дуовент**».

- **ТЕРБУТАЛИН**

- Близок по фармакодинамике и фармакокинетике к сальбутамолу.
- *Дозировка:* ингаляционно 500 мкг каждые 4-6 ч; внутрь 2,5-5 мг 3-4 раза в сутки.
- **Формы выпуска**
- *Бриканил* — порошковый мультидозовый ингалятор турбухалер, по 500 мкг в 1 дозе.
- «*Айронил Седико*» — таблетки по 2,5 мг.

- **ДИТЕК**

- Кроме фенотерола содержит хромогликат натрия (стабилизатор мембран).
- Используется в основном для профилактики приступов БА, иногда для снятия удушья при легкой и среднетяжелой формах БА. Хорошо переносится благодаря сниженной дозе фенотерола. В редких случаях отмечаются тремор пальцев рук, беспокойство, сердцебиение.
- *Дозировка:* ингаляционно по 2 вдоха 4 раза в день.
- ***Форма выпуска***
- Дозированный ингалятор, в 1 дозе — 0,05 мг фенотерола и 1,0 мг хромогликата натрия.

- **БЕРОДУАЛ**

- Состоит из фенотерола и ипратропиума бромиды. Комбинация двух бронхолитиков позволяет уменьшить дозу  $\beta$ -агониста и, следовательно, снизить риск развития НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы. Эффект развивается быстрее, чем у ипратропиума, максимум действия наступает через 1-2 ч после ингаляции, продолжительность — более 6 ч. Беродуал показан для поддерживающей терапии и для устранения удушья преимущественно при ХОБЛ, реже при БА.
- *Дозировка:* ингаляционно по 1-2 вдоха 3-6 раз в день; для купирования приступа — 2 вдоха, при необходимости через 5 мин еще 2 вдоха. Следующую ингаляцию можно проводить не ранее, чем через 2 ч.
- **Форма выпуска**
- Дозированный ингалятор, в 1 дозе — 0,05 мг фенотерола и 0,02 мг ипратропиума.

- **ДУОВЕНТ**

- Ингаляционный препарат, содержащий в 1 дозе 0,1 мг фенотерола и 0,04 мг ипратропиума. По свойствам близок к беродуалу. Применяется по 1-2 вдоха 3-4 раза в день.

## 2.2. Неселективные симпатомиметики

- К неселективным симпатомиметикам относятся **адреналин, эфедрин и изопреналин**. Причем два последних в настоящее время практически не применяются и представляют исключительно исторический интерес.

## 2.3. Метилксантины

- К метилксантинам, применяемым при БА уже на протяжении более 50 лет, относятся природный алкалоид **теофиллин** (ТФ) и его полусинтетическое производное — **аминофиллин**.

- **ТЕОФИЛЛИН**

- **В** нашей стране препараты теофиллина и по сей день применяются довольно часто, в то время как за рубежом предпочтение отдают симпатомиметикам и ИГК. Стремление отодвинуть на более поздний срок назначение ТФ объясняется его недостатками — необходимостью в многократном приеме внутрь, резкими колебаниями концентрации в крови, небольшой шириной терапевтического действия, высокой частотой НЛР.
- В настоящее время используются две лекарственные формы теофиллина: препараты быстрого, но короткого действия, которые могут применяться в качестве дополнительных бронходилататоров при неэффективности  $\beta_2$ -агонистов, и пролонгированные препараты с замедленным высвобождением активной субстанции, применяющиеся для профилактики ночных приступов.

- **Фармакодинамика**
- **Механизм действия.** Бронходилатирующий эффект ТФ обусловлен несколькими механизмами: угнетением фосфодиэстеразы (рост концентрации цАМФ в миофибриллах); снижением содержания ионов кальция в цитоплазме (захват митохондриями); ингибированием продукции простагландинов и высвобождения гистамина; повышением чувствительности  $\beta_2$ -адренорецепторов; усилением образования адреналина; взаимодействием с пуриновыми рецепторами (конкуренция с аденозином). Показано, что аденозиновый антагонизм может иметь отношение к некоторым НЛР ТФ, таким как сердечные аритмии, гиперсекреция желудочного сока, гастроэзофагальный рефлюкс.
- **Выраженность бронходилатирующего эффекта ТФ зависит от концентрации препарата в сыворотке крови:**
  - < 5 мкг/мл минимальный (как правило, клинически незначимый) эффект;
  - 10-20 мкг/мл отчетливый терапевтический эффект;
  - 15-20 мкг/мл наряду с терапевтическим эффектом могут отмечаться НЛР.

- **АМИНОФИЛЛИН**

- Полусинтетический препарат, представляющий собой соединение 80 % теофиллина с 20 % 1,2-этилендиамина. В отличие от природного теофиллина растворяется в воде.
- *Формы выпуска*
- Таблетки по 0,15 г; ампулы по 10 мл 2,4 % раствора и 1 мл 24 % раствора {эуфиллин).