

Лечение бронхиальной астмы

Бронхиальная астма

- является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

СТУПЕНЬ 1: Интермиттирующая бронхиальная астма

- Симптомы реже 1 раза в неделю
- Короткие обострения
- Ночные симптомы не чаще двух раз в месяц
- ОФВ1 или ПСВ $\geq 80\%$ от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1 $< 20\%$

СТУПЕНЬ 2: Легкая персистирующая бронхиальная астма

- Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
- Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон
- Ночные симптомы чаще двух раз в месяц
- ОФВ1 или ПСВ $\geq 80\%$ от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1 20—30%

СТУПЕНЬ 3: Персистирующая бронхиальная астма средней тяжести

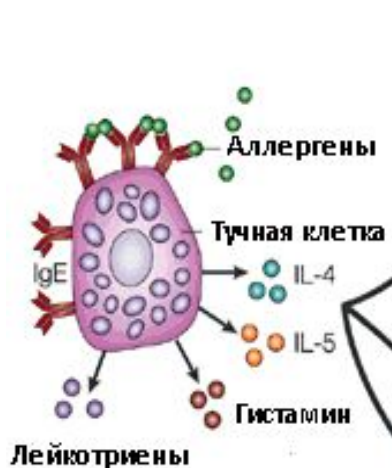
- Ежедневные симптомы
- Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна
- Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю
- Ежедневное использование ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия
- ОФВ1 или ПСВ 60—80% от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1 $> 30\%$

СТУПЕНЬ 4: Тяжелая персистирующая бронхиальная астма

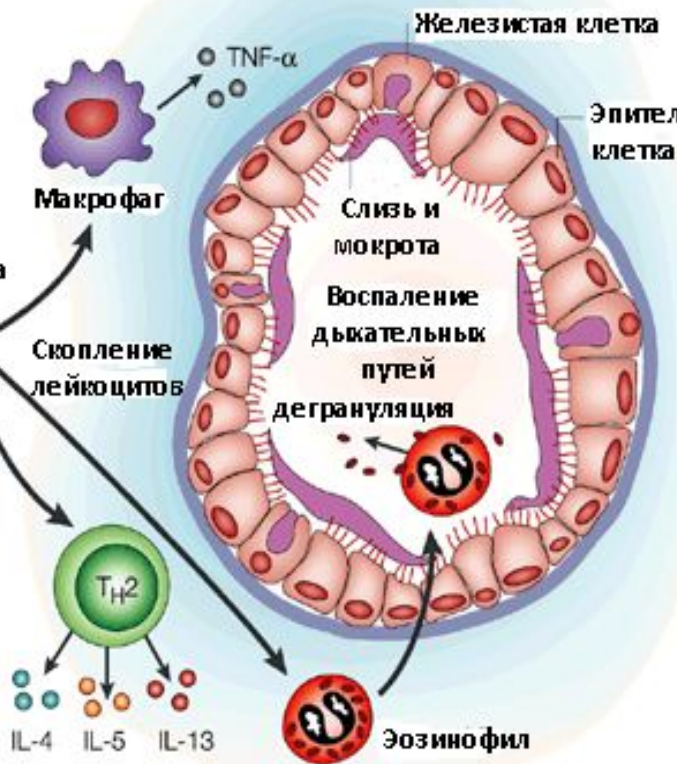
- Ежедневные симптомы
- Частые обострения
- Частые ночные симптомы
- Ограничение физической активности
- ОФВ1 или ПСВ $\leq 60\%$ от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1 $> 30\%$

Патогенез бронхиальной астмы

а Острая фаза



б Хроническая фаза



в Ремоделирование



БАВ, участвующие в процессе аллергического воспаления

- * **С бронхоконстриктивными свойствами** (вызывают бронхоспазм) –ЛТ С4, ЛТ D4,ЛТ E4, фактор активации тромбоцитов, гистамин и др.
- * **С хемотаксическими свойствами,** вызывающие эозинофильную инфильтрацию бронхов (ЛТ В4, фактор активации тромбоцитов);
- * **С проаллергическими и провоспалительными свойствами** (ПГ E2, I2,D2, гистамин, брадикинин, ЛТ, фактор активации тромбоцитов).

Бронхолитические средства

- * Средства, стимулирующие β_2 -адренорецепторы;
- * Средства, блокирующие М-холинорецепторы;
- * Спазмолитики миотропного действия.

Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действиями

- * ГКС
- * Стабилизаторы мембран тучных клеток
- * Средства с антилейкотриеновым действием:
 - Блокаторы ЛТ-рецепторов
 - Ингибиторы синтеза ЛТ (ингибиторы 5-липоксигеназы)
- * Препараты моноклональных антител к IgE
- * Препараты моноклональных антител к ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб) и антитела к рецептору ИЛ-5 (бенрализумаб)

Пути введения ЛС

- * Ингаляционный (ДАИ, ДПИ и др.)
- * Пероральный
- * Парентеральный

главным преимуществом ингаляционного способа введения является возможность доставки препаратов прямо в дыхательные пути, что позволяет достигать локально более высокой концентрации лекарственного вещества и значительно уменьшает риск системных побочных эффектов.

ГКС

Механизм антиастматического действия ГКС:

* **Противовоспалительное действие**

- Стимулируют выработку липокортинов (ингибиторы фосфолипазы А₂), что приводит к снижению продукции в тучных клетках ЛТ, ПГ, фактора активации тромбоцитов.
- Подавляют синтез ЦОГ-2, что приводит к снижению ПГ в очаге воспаления.
- Угнетают синтез молекул адгезии, что затрудняет проникновение моноцитов и лейкоцитов в очаг воспаления.

ГКС

* Иммуносупрессивное действие

- Угнетают продукцию ИЛ (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 и др.). В связи с этим они подавляют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и препятствуют образованию а/т, в том числе IgE.

ГКС

* Противоаллергическое действие

- Уменьшают количество и сенсibilизацию тучных клеток, препятствуют биосинтезу в тучных клетках ЛТ. Стабилизируют мембраны тучных клеток.
- Сенсibilизируют β_2 -адренорецепторы бронхов к циркулирующему в крови адреналину, в результате чего они усиливают бронхолитическое действие адреналина.

Препараты

Препарат	Биодоступность, %
Беклометазон (бекотид, беклазон)	Беклометазона – 2% и Б-17-МП – 62%
Флунизолид (ингакорт)	40%
Будесонид (пульмикорт турбухалер)	28%
Флутиказон (фликсотид)	20%
Циклесонид (альвеско)	0,5-1%

Эффекты И-ГКС

- * эффективно уменьшают выраженность симптомов БА
- * улучшают качество жизни
- * улучшают функцию легких
- * уменьшают бронхиальную гиперреактивность
- * угнетают воспаление в дыхательных путях
- * снижают частоту и тяжесть обострений
- * снижают частоту смертей при БА

Таблица 2. Суточные дозы часто используемых ИКС (мкг)

ИКС	Взрослые и подростки			Дети 6-11 лет		
	Низкие	Средние	Высокие	Низкие	Средние	Высокие
Беклометазона дипропионат (ХФК)	200–500	>500–1000	>1000	100–200	>200–400	>400
Беклометазона дипропионат (ГФА)	100–200	>200–400	>400	50-100	>100-200	>200
Будесонид (сухопорошковый ингалятор)	200–400	>400–800	>800	100–200	>200–400	>400
Будесонид (небулы)				250–500	>500–1000	>1000
Циклесонид (ГФА)	80–160	>160–320	>320	80	>80-160	>160
Флутиказона фураат (сухопорошковый ингалятор)	100	Не используется	200	Не используется	Не используется	Не используется
Флутиказона пропионат (сухопорошковый ингалятор)	100–250	>250–500	>500	100–200	>200–400	>400
Флутиказона пропионат (ГФА)	100–250	>250–500	>500	100–200	>200–500	>500
Мометазона фураат	110–220	>220–440	>440	110	≥220–<440	≥440
Триамцинолона ацетонид	400–1000	>1000–2000	>2000	400–800	>800–1200	>1200

Примечание. ХФК – хлорофлюорокарбон-содержащий ингалятор.

Побочные эффекты и-ГКС

- * орофарингеальный кандидоз,
- * дисфония
- * кашель

Стабилизаторы тучных клеток

- * Кромоглициевая кислота (интал, кромолин)
- * Недокромил (тайлед)
- * Кетотифен (задитен)

Механизм действия: стабилизирует мембраны тучных клеток, препятствуя входу в них ионов кальция. В связи с этим уменьшается дегрануляция сенсibilизированных тучных клеток (прекращение высвобождения ЛТ, ФАТ, гистамина и др. медиаторов воспаления).

Используется только для профилактики.

Стабилизаторы тучных клеток

* **Кетотифен** – имеет свойства стабилизатора тучных клеток + блокатора H₁-рецепторов.

Побочные эффекты: седативное действие, замедление психо-моторных реакций, сонливость, сухость во рту, увеличение массы тела, тромбоцитопения.

Блокаторы ЛТ-рецепторов

- * Бронхоспазм, вызываемый цистеинилсодержащими ЛТС₄, LTD₄, LTE₄ – это результат стимуляции специфических ЛТ-рецепторов бронхиол. Бронхоконстриктивное действие ЛТ устраняют конкурентные блокаторы ЛТ-рецепторов.
- * **Зафирлукаст (аколат), монтелукаст (сингулер).**

Зафирлукаст

- * Устраняет бронхоспазм
- * Оказывает противовоспалительное действие: уменьшает проницаемость сосудов, экссудацию и отек слизистой оболочки бронхов.
- * Применяется только для профилактики приступов БА
- * Побочные эффекты: диспепсия, фарингит, гастрит, головная боль
- * Ингибирует микросомальные ферменты печени

Монтелукаст

- * - избирательный антагонист ЛТ-рецепторов.
- * Не ингибирует микросомальные ферменты печени.

Ингибиторы синтеза ЛТ

- * **Зилеутон** – избирательно угнетает 5-липоксигеназу, препятствуя биосинтезу ЛТ.
- * Применяется для профилактики бронхоспазма при БА и профилактики бронхоспазма, вызванного приемом НПВС (аспирин).
- * Побочные эффекты: лихорадка, миалгия, диспепсия, головокружение.

Препараты моноклональных а/т к IgE

- * **Омализумаб (ксолар)** – препарат рекомбинантных человеческих моноклональных а/т к IgE.
- * Препарат связывается с циркулирующими в плазме крови IgE и уменьшает их количество, тем самым препятствуя связыванию IgE с рецепторами на мембранах тучных клеток.
- * При регулярном приеме омализумаба количество рецепторов в мембране тучных клеток уменьшается.
- * Омализумаб не связывается с уже фиксированными к тучным клеткам а/т и не вызывает агглютинацию тучных клеток.
- * При приеме препарата урежаются приступы БА и восстанавливается чувствительность к ингаляционным ГКС.
- * Вводится п/к в дозе 150-375 мг 1 раз в 2-4 недели.
- * Побочные эффекты: инфекции ВДП, осложнения в местах инъекций, головная боль, аллергические реакции.

Препараты моноклональных антител к ИЛ-5 и к рецепторам ИЛ-5

- * Бенрализумаб – мишень – альфа-цепь рецептора ИЛ-5, режим назначения – 1 раз в 8 недель
- * Меполизумаб (нукала) – мишень – ИЛ-5, режим назначения – 1 раз в 4 недели
- * Реслизумаб (синкейро) – мишень – ИЛ-5, режим назначения – 1 раз в 4 недели

Средства, стимулирующие β_2 -адренорецепторы. Классификация

Селективные β_2 -агонисты	Неселективные β_1 - β_2 -агонисты
Фенотерол Сальбутамол Тербуталин Гексопреналин Формотерол Кленбутерол	Орципреналин (алупент) Изопреналин (изадрин) Адреналин (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 -агонист) Эфедрин (α -, β -адреномиметик непрямого действия)

Классификация по длительности действия

Короткого действия (4-6ч)	Длительного действия (12ч)
Сальбутамол (вентолин) Фенотерол (беротек) Тербуталин (бриканил) Гексопреналин (ипрадол)	Салметерол (серевент) Формотерол (форадил) Кленбутирол (спиропент)

Преимущества β -адреномиметиков

- * Удобны в применении (вводятся ингаляционно)
- * Короткий латентный период
- * Высокая эффективность
- * Препятствуют дегрануляции тучных клеток (снижение Ca^{2+} в тучных клетках за счет повышения концентрации цАМФ)
- * Способствует отделению мокроты

Побочные эффекты

- * Снижение ДАД, повышение САД
- * Тахикардия
- * Мышечный тремор
- * Отек слизистой оболочки бронхов
- * Потливость
- * Тошнота, рвота
- * **Адреналин:** повышение АД, тахикардия, повышение МОС
- * **Эфедрин:** тоже+ возбуждение ЦНС, лекарственная зависимость

M-холиноблокаторы

Классификация

Неизбирательного действия на M-холинорецепторы	Избирательного действия на M-холинорецепторы
Ипратропий Метацин Атропин Платифиллин	Тиотропий (M ₁ +M ₃)

Недостатки М-холиноблокаторов в лечении БА

- * М-холинорецепторы преимущественно расположены в крупных бронхах
- * Блока М₂-холинорецепторов на пресинаптической мембране (обратная отрицательная связь) приводит к усилению выделения ацетилхолина, который конкурентно вытесняет М-холиноблокаторы из связи с М₃-холинорецепторами на мембране гладкомышечных клеток, что препятствует его бронхолитическому действию.
- * М-холиноблокаторы уменьшают секрецию бронхиальных желез (мокрота становится более вязкой, трудноотделяемой).

Препараты

Характеристика	Ипратропия бромид	Тиотропия бромид
Фармакокинетика	Низкая липофильность, при ингаляционном применении практически не всасывается в системный кровоток	При ингаляционном способе введения абсолютная биодоступность тиотропия бромида составляет 19,5%, что обеспечивает высокие концентрации в легких и незначительное воздействие на организм в целом.
Механизм действия	Неизбирательного действия на М-холинорецепторы	Избирательно (M1+M3)
Время начала эффекта, продолжительность действия	Эффект развивается через 30 минут, продолжительность 5-6 ч.	Макс. Эффект развивается через 1,5-2 ч, продолжительность – 12ч.
Побочные эффекты	Сухость во рту	Сухость во рту, запор, кашель, тахикардия, задержка мочи, нечеткость зрения, местное раздражение,.

Спазмолитики миотропного действия (метилксантиты)

- * Теофиллин (малорастворим в воде) (теопэк)
- * Аминофиллин (эуфиллин) – смесь теофиллина (80%) и этилендиамина (20%).

Механизм бронходилатирующего действия:

- блокируют аденозиновые A₁-рецепторы гладкомышечных клеток
- Неизбирательное ингибирование фосфодиэстеразы, что приводит к накоплению в клетках ц-АМФ и снижению внутриклеточного кальция.

Метилксантины

* Дополнительно:

- в тучных клетках увеличивается концентрация цАМФ и снижается концентрация кальция. Это препятствует дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов воспаления и аллергии.
- Усиление мукоцилиарного клиренса
- Уменьшение легочного сосудистого сопротивления
- Стимуляция дыхательного центра
- Улучшение сокращения дыхательных мышц

Побочные эффекты

- * Беспокойство
- * Нарушение сна
- * Тремор
- * Головная боль
- * Тахикардия
- * Аритмия
- * Тошнота
- * Рвота
- * понос

Ступень 5

Ступень 4

Ступень 3

Ступень 2

Ступень 1

Предпочтительная терапия:

β 2-агонист короткого действия по потребности

Комбинация β 2-агониста короткого действия и ипратропия бромида

Другие варианты:
низкие дозы ИГКС

Предпочтительная терапия:

Низкие дозы ИГКС

Другие варианты:
антагонисты лейкотриеновых рецепторов, низкие дозы теофиллина

Предпочтительная терапия:

Низкие дозы ИГКС/ДДБА

Другие варианты:

Средние или высокие дозы ИГКС

Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат

Низкие дозы ИГКС + теофиллин замедленного

Предпочтительная терапия:

Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА

Другие варианты:

Добавить тиотропий**

Высокие дозы ИГКС+антилейкотриеновый препарат

Высокие дозы ИГКС+теофиллин замедленного высвобождения

Рассмотрите дополнительную терапию:

Тиотропий;

Омализумаб;

Другие варианты:

Добавить низкие дозы оральных ГКС

Короткодействующие β 2-агонисты «по потребности» *

По потребности КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол ***



Рис. 2. Ступенчатый подход к терапии БА

Комбинированные препараты

- * Дитэк (фенотеро+кромоглициевая кислота)
- * Интал плюс (сальбутамол+динатриевая соль кромоглициевой кислоты)
- * Беродуал (фенотерол+ипратропия бромид)
- * Комбивент (сальбутамол+ипратропия бромид)
- * Серетид мультидиск (сальметерол+флутиказон)

ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани в ответ на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картины и прогноз.

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	Препараты
Короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА)	Сальбутамол Фенотерол
Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА)	Вилантерол, Индакатерол, Салметерол, Олодатерол, Формотерол
Короткодействующие антихолинергики (КДАХ)	Ипратропий
Длительно действующие антихолинергики (ДДАХ)	Аclidиний, Гликопирроний, Тиотропий, Умеклидиний
Ингаляционные глюкокортикостероиды	Беклометазона дипропионат, Будесонид, Мометазон, Флутиказона пропионат, Флутиказона фуруат, Циклесонид
Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА	Гликопирроний/индакатерол Тиотропий/олодатерол Умеклидиний/вилантерол

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	Препараты
Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА Б	Беклометазона дипропионат/формотерол Будесонид/формотерол Флутиказона пропионат/салметерол Флутиказона фуроат/вилантерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин