

# Бронхиальная астма

Хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, протекающее при участии большого количества клеток, продуцирующие различные медиаторы воспаления, особую роль играют тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты

# Бронхиальная астма

Медиатор    Бронхоспазм    Секреция    Эксс. плазмы    Хемотаксис    ГРБ

Гистамин	++	+	+	+	-
Серотонин	-	-	+	-	-
Брадикинин	+	+	++	-	-
ПГД <sub>2</sub> и ПГФ <sub>2α</sub>	++	+	-	-	+
ПГЕ <sub>2</sub>	-	+	-	-	+
Тх	++	-	+	+	+
LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>	+++	++	++	+	+
LTB <sub>4</sub>	-	-	-	+++	±
ФАТ	++	+	++	+++	++
Субстанция Р	++	++	++	±	-

*P.J. Barnes et al. Pharmacol.Reviews,1998,50,515-596*

# Бронхиальная астма

## Лечение

### Бронхолитические средства:

- А) агонисты  $\beta_2$ - адренорецепторов
- Б) спазмолитики – эуфиллин, теофиллин
- В) М-холиноблокаторы - ипратропия бромид

### Противовоспалительные и антиаллергические средства

- А) глюкокортикостероиды (аэрозоли, прием внутрь)
- Б) стабилизаторы мембран тучных клеток – кромолин натрия, кетотифен
- В) антагонисты лейкотриеновых рецепторов

# $\beta_2$ -агонисты механизм действия

Повышают активность аденилатциклазы, что способствует внутриклет. накоплению цАМФ, который снижает конц-ию  $Ca^{2+}$  и тонус гладких мышц бронхов в результате происходит бронходилатация

# Бронхиальная астма

## Лечение

### $\beta_2$ агонисты

**короткодействующие – сальбутамол, тербуталин, фенотерол**

**Эффект через несколько минут после ингаляции, макс. 10-15 мин., длительность действия 2-6 часов. Применяют для купирования приступа астмы. Принцип лечения «по потребности», а не регулярно. Повышают чувствительность бронхов**

**длительнодействующие – сальметерол, формотерол.**

**Эффект через 30 мин. Длительность действия 18 и более часов. Применяют с профилактической целью.**

# Агонисты $\beta_2$ -АР

## Сальбутамол

Дозы аэрозоль – 100-200 мкг

порошок - 200-400 мкг (дозы выше, т.к.

меньшая БД, по сравнению с аэрозолем)

## Фенотерол

Дозы аэрозоль - 100-200 мкг

## Тербуталин

Дозы аэрозоль - 250-500 мкг

# Агонисты $\beta_2$ -АР

## Сальметерол

Дозы аэрозоль - 50-100 мкг 2 раза в сутки

порошок – 50-100 мкг

*Не рекомендован детям до 4 лет.*

## Формотерол

Дозы аэрозоль – 12 мкг 2 раза в сутки

# Агонисты $\beta_2$ –АР

## побочные эффекты

Тремор, возбуждение, расширение периферических сосудов, тахикардия, кратковременные судороги, парадоксальный бронхоспазм, аллергические реакции, гипокалиемия, головная боль, повышение АД, аритмии, диарея, тошнота, бессонница



# Теофиллин

## механизм действия

Ингибитор изоэнзимов фосфодиэстеразы (ФД)  
Угнетение ФД Ш и 1У приводит к увеличению цАМФ, что вызывает дилатацию бронхов.

Повышает активность диафрагмальных мышц.

Увеличивает мукоцилиарный клиренс.

Стимулирует дыхательный центр

# Эуфиллин

Раствор для внутривенного введения в ампулах:  
для купирования бронхоспазма применяют в/в – 2.4% - 10-20 мл (240 мг струйно;  
480 мг – капельно)

Раствор для внутримышечного введения -  
24% - 2-4 мл

# Теофиллин

## фармакокинетика

Лек. формы - Обычные табл.; табл. с медлен.высв.

(теодур, теопэк)

Связь с белками - 40%

Всасывание - независимо от приема пищи.

Проникает через ГЭБ, в небольших кол-вах обнаруживается в грудном молоке.

У детей  $T_{1/2}$  значит. меньше, чем у взрослых – дети от 1 до 9 л в ср.  $T_{1/2}$  составляет 4 ч., у взрослых 8 ч., поэтому дозы у детей д.б. больше.

Метаболизир. в печени системой Р-450. Экскреция с мочой.

# Теофиллин

## ДОЗЫ

Начальная ~ 10мг/кг, макс. 300 мг/сутки.

Если хорошо переносится, то при необходимости можно увеличивать дозу, но не ранее, чем через 3 дня до – 13 мг/кг, макс. 450 мг/сутки.

При хорошей переносимости и в случае необх. дозу в дальнейшем повышают до 16 мг/кг, макс. 600 мг/сутки.

У новорожденных от 6 нед. до 6 мес. дозу определяют на основании формулы: доза (мг/кг в сут.)=0.2 x возраст в нед + 5.0

# Теofilлин и сопутствующие заболевания

Замедляют экскрецию теофилина:

*Гепатит, холестаза, цирроз печени, декомпенсированная СН, легочное сердце, септический шок, длительная лихорадка (более 24 ч.)*

*Курение табака или марихуаны (даже пассивное) повышает экскрецию*

# Теофиллин взаимодействие с ЛС

## экскрецию

### СНИЖАЮТ

Алкоголь (0.9 г/кг)  
Циметидин  
Ципрофлоксацин  
Кларитромицин  
Эритромицин  
Эстрогены  
Интерферон  
Метотрексат  
Пропранолол  
Верапамил

### ПОВЫШАЮТ

карбамазепин  
морицизин  
фенобарбитал  
фенитоин  
рифампицин  
сульфинпиразон

M.Weinberger, L.Hendeles, *NEJM*, 1996, 334, 1380-1388

# Теофиллин

## побочные эффекты

Терапевт.кон-ции 10-20 мкг/мл

ЖКТ - тошнота, рвота, повышение  
желудочной секреции, диарея

Почки - увеличение диуреза

ССС – аритмии, гипотония

ЦНС – бессонница, повышенная возбуди-  
мость, головная боль

# Глюкокортикостероиды

Оказывают эффекты:

*противовоспалительный*

*противоаллергический*

*антиэкссудативный*

*снижают гиперреактивность бронхов*

**После улучшения состояния дозу пр-та снижают постепенно с интервалом 2 нед.**



# Глюкокортикостероиды

Как правило, применяют в виде аэрозоля

Дозы (мкг/сутки)

Пр-т	Низкие	Средние	Высокие
Беклометазон	$\leq 500$	501-1000	$> 1000$
Будесонид	$\leq 400$	401-800	$> 800$
Флютиказон	$\leq 250$	251-500	$> 500$

# Глюкокортикостероиды

**Побочные эффекты** (аэрозольный путь введения):  
*Кандидоз полости рта и верхних отделов дыхат. путей, охриплость голоса, кашель, першение и боли в горле, редко – эозинофильная пневмония, крапивница, сыпь, ангионевротический отек, бронхоспазм*

**Противопоказания:** *1-й ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ, ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ, ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ В ПРЕПАРАТУ*

# Глюкокортикостероиды

Побочные эффекты – при длительном применении у пожилых может развиваться остеопороз

# Стабилизаторы мембран тучных клеток

**Кромолин-натрий** (интал, кромогексал) –препятствует дегрануляции тучных клеток и выделению из них гистамина, лейкотриенов и др.

После ингаляции около 10% введенной дозы обнаруж. в системном кровотоке. Выводится почками и через Кишечник.

Дозы (ингаляционно): 2-10 мг 4 раза в сутки

# Кромолин-натрий

## побочные эффекты

Кашель, бронхоспазм (можно избежать предварительной ингаляцией сальбутамола), ТОШНОТА,  
СЫПЬ

Взаимодействие: возможно снижение доз глюкокортикостероидов

# Стабилизаторы мембран тучных клеток

**Недокромил** – уменьшает высвобождение гистамина, лейкотриенов, простагландина  $D_2$  из разл. клеток.

Снижает гиперреактивность бронхов

Дозы: аэрозоль для ингаляций 4 мг 4 раза в сутки

Побочные эффекты – кашель, бронхоспазм, тошнота, рвота, диспепсия, головная боль, ринит.

Взаимодействие: эффект усиливается при сочетании с другими бронхолитиками

# Лейкотриены

Лейкотриены –  $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$  - образуются через метаболизм арахидоновой к-ты под действием фермента 5-липоксигеназы. Они вызывают бронхоспазм, гиперсекрецию, повышают сосудистую проницаемость (отек стенки бронха). Их действие реализуется через лейкотриеновые рецепторы

# Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

## Показания

Аллергическая форма БА

Аспирин-зависимая БА

Астма физического усилия



# Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

## Фармакокинетика

### Зафирлукаст

T <sub>1/2</sub> (ч)	10
T <sub>С</sub> макс.(ч)	3
Связь с белками(%)	99
Экскреция(%):	
почки	10
кишечник	90

# Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

## Дозы

Зафирлукаст – 20 мг 2 раза в сутки, макс.  
80 мг в сутки

Монтелукаст – взрослые - 10 мг в сутки  
детям 6-14 л. – 5 мг/сутки

# Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

## Побочные эффекты

Боли в животе, головные боли, аллергические реакции, тошнота, рвота, вялость, Апатия, гриппоподобный синдром, гепатомегалия, повышение «печеночных» трансаминаз

# Препараты, эффективность которых оценивается

Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела (омализумаб) блокируют взаимодействие IgE с тучными клетками и базофилами.