

Бронхолитики

Образцов В.В.

Доцент кафедры факультетской терапии

с курсом клинической фармакологии 1

Бронхолитики-основа лечения ХОБЛ, и важная составляющая лечения бронхиальной астмы.

10/04/2021
04:31 AM

P0461.B_Ingleheim_
Design_01.PB01

2

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.

Основной диагностический критерий ХОБЛ

- Наличие частично необратимой бронхиальной обструкции –
увеличение $ОФВ_1 < 12\%$

- или менее 200,0 мл

через 30 – 45 мин

после ингаляции симпатомиметика
или холинолитика при
исследовании вентиляционной
функции лёгких

Компоненты бронхиальной обструкции при ХОБЛ

- Необратимый - «эмфизематозный» :
 1. Фиброз и сужение просвета дыхательных путей
 2. Потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции
 3. Потеря альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей

Компоненты бронхиальной обструкции при ХОБЛ

- Обратимый - «бронхитический» :
 - воспалительный отёк слизистой дыхательных путей
 - гиперплазия подслизистых желез и бокаловидных клеток
 - гиперпродукция слизи
 - повышенный тонус гладкой мускулатуры бронхов - бронхоконстрикция

10/04/2021

P0461.B_Ingleheim_

04:31 AM

Design_01.PB01

6

Неблагоприятные функциональные последствия легочной гиперинфляции

- уплощение диафрагмы, что приводит к нарушению ее функции и функции других дыхательных мышц;
- ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физической нагрузки;
- нарастание гиперкапнии при физической нагрузке;
- создание внутреннего положительного давления в конце выдоха;
- повышение эластической нагрузки на респираторную систему.

- Бронходилататоры – это лекарственные средства, которые уменьшают бронхиальную обструкцию за счет снижения тонуса гладкой мускулатуры. Обычно назначение бронходилататоров приводит к улучшению спирометрических показателей, отражающих обструкцию, таких как ОФВ1.

- Бронхолитики, как правило, улучшают опорожнение легких и уменьшают гиперинфляцию легких в покое и при физической нагрузке, причем данные эффекты невозможно прогнозировать, исходя из способности препарата увеличивать ОФВ₁ .

Принципы фармакотерапии стабильной ХОБЛ

В настоящее время фармакотерапия ХОБЛ призвана достичь двух основных целей:

- контроля симптомов
- и уменьшения будущих рисков (т.е. обострений ХОБЛ и смертности).

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)	Аклидиний Гликопирроний Тиотропий Умеклидиний

10/04/2021

P0461.B_Ingleheim_

04:31 AM

Design_01.PB01

11

Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ

<p>Ингаляционные глюкокортикостероиды</p>	<p>Беклометазона дипропионат Будесонид Мометазон Флутиказона пропионат Флутиказона фуроат Циклесонид</p>
<p>Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА</p>	<p>Гликопирроний/индакатерол Тиотропий/олодатерол Умеклидиний/вилантерол</p>
<p>Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА</p>	<p>Беклометазона дипропионат/формотерол Будесонид/формотерол Флутиказона пропионат/салметерол Флутиказона</p>
<p>Ингибиторы фосфодиэстеразы-4</p>	<p>Фуоат/вилантерол Рофлумиласт</p>
<p>10/04/2021 04:31 AM</p>	<p>P0461. В_Инфиллин_ Design_01 PB01 12</p>

Использование различных фармакологических препаратов для достижения целей терапии ХОБЛ

	Цель 1: Контроль симптомов краткосрочное или продолжительное уменьшение симптомов	Цель 2: Уменьшение будущих рисков – снижение риска обострений ХОБЛ
КДБА	+	-
КДАХ	+	-
Теофиллин	+	-

Использование различных фармакологических препаратов для достижения целей терапии ХОБЛ

ДДБА	+	+
ДДАХ	+	+
ДДАХ/ДДБА	+	+
ДДБА/ИГКС	+	+
Рофлумиласт	-	+

10/04/2021

04:31 AM

P0461.B_Ingleheim_

Design_01.PB01

14

Наиболее часто при ХОБЛ используются два фармакологических класса бронходилататоров:

- β 2-агонисты
- антихолинергические препараты.

Оба этих фармакологических класса включают

- коротко действующие (продолжительность эффекта 3-6 ч)
- длительно действующие (продолжительность эффекта 12-24 ч)

препараты.

10/04/2021

04:31 AM

P0461.B_Ingleheim_

Design_01.PB01

15

Тактика лечения в зависимости от стадии ХОБЛ

- 0 – 1 стадии:
 - бронходилататоры короткого действия по потребности
- 2 – 4 стадии:
 - постоянное применение бронходилататоров (монотерапия или комбинация)

Бронходилататоры при стабильной ХОБЛ

- Ингаляционные формы препаратов предпочтительны
- Пролонгированные формы препаратов предпочтительны
- Выбор между холинолитиками, β_2 – агонистами, теофиллином или их комбинацией осуществляется с учётом индивидуального эффекта,

переносимости и доступности

Холинергическая иннервация является доминирующим нейрогенным механизмом бронхоконстрикции при ХОБЛ

Антихолинэргические препараты – приоритетное направление бронхолитической терапии
ХОБЛ

Парасимпатический тонус –
обратимый компонент
бронхообструкции при ХОБЛ

Холинолитики более
эффективны для лечения ХОБЛ,
чем

β_2 - агонисты

Антихолинэргические препараты

- М-холинолитики - конкурентные антагонисты ацетилхолина
- Блокируют мускариновые рецепторы, устраняя эффекты парасимпатикотонии на постсинаптические рецепторы бронхов
- Количество рецепторов не уменьшается с возрастом
- **БОЛЬНЫХ**

10/04/2021

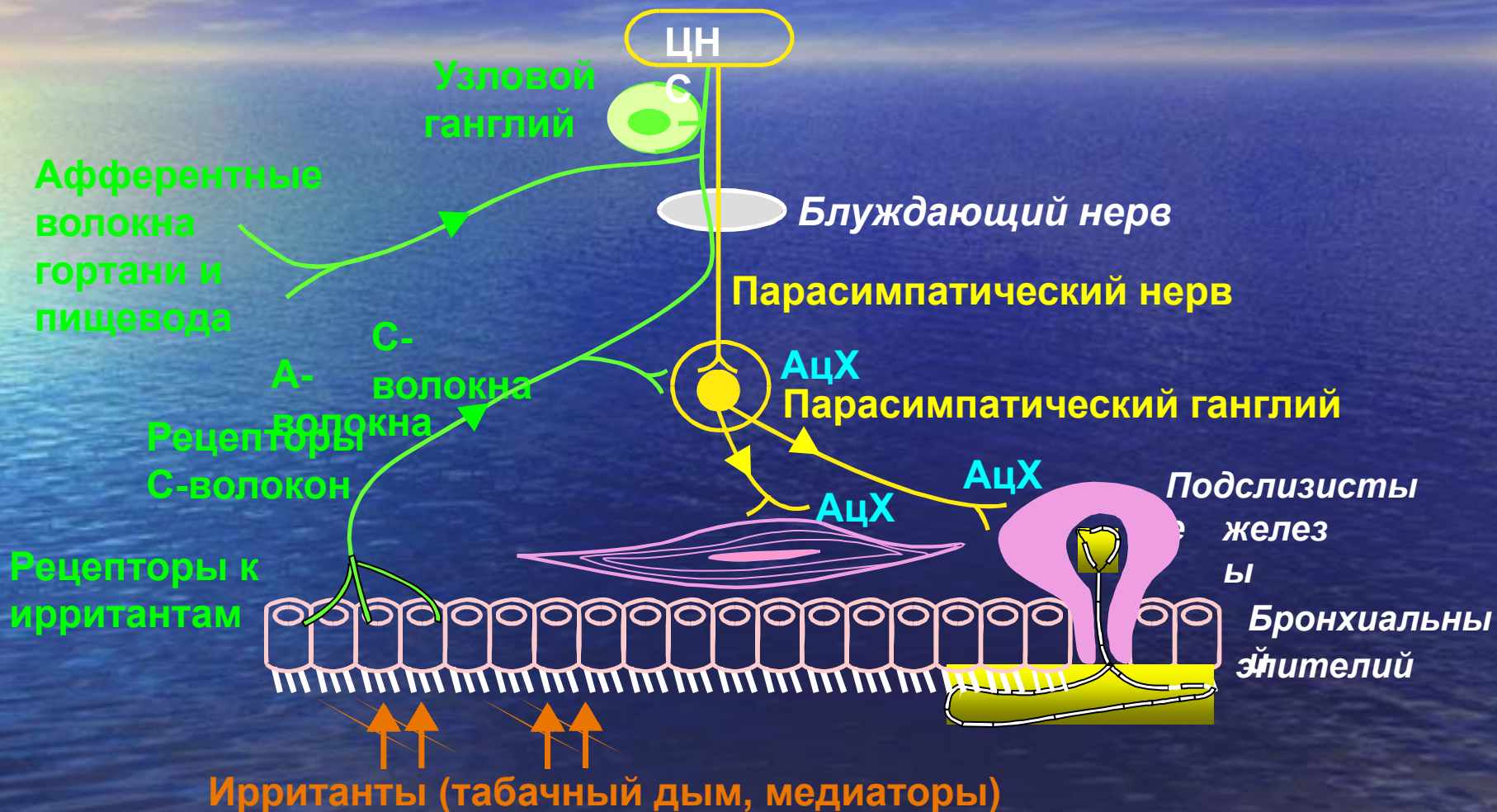
04:31 AM

P0461.B_Ingleheim_

Design_01.PB01

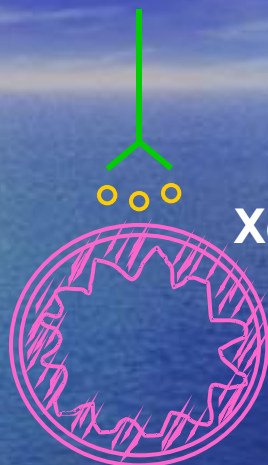
20

Парасимпатическая нервная система при ХОБЛ



Холинергический тонус в бронхах

Норма



Холинергический тонус

ХОБЛ



Холиноблокаторы



○ Ацетилхолин

10/04/2021

Сопротивление $\propto 1/\text{радиус}^4$

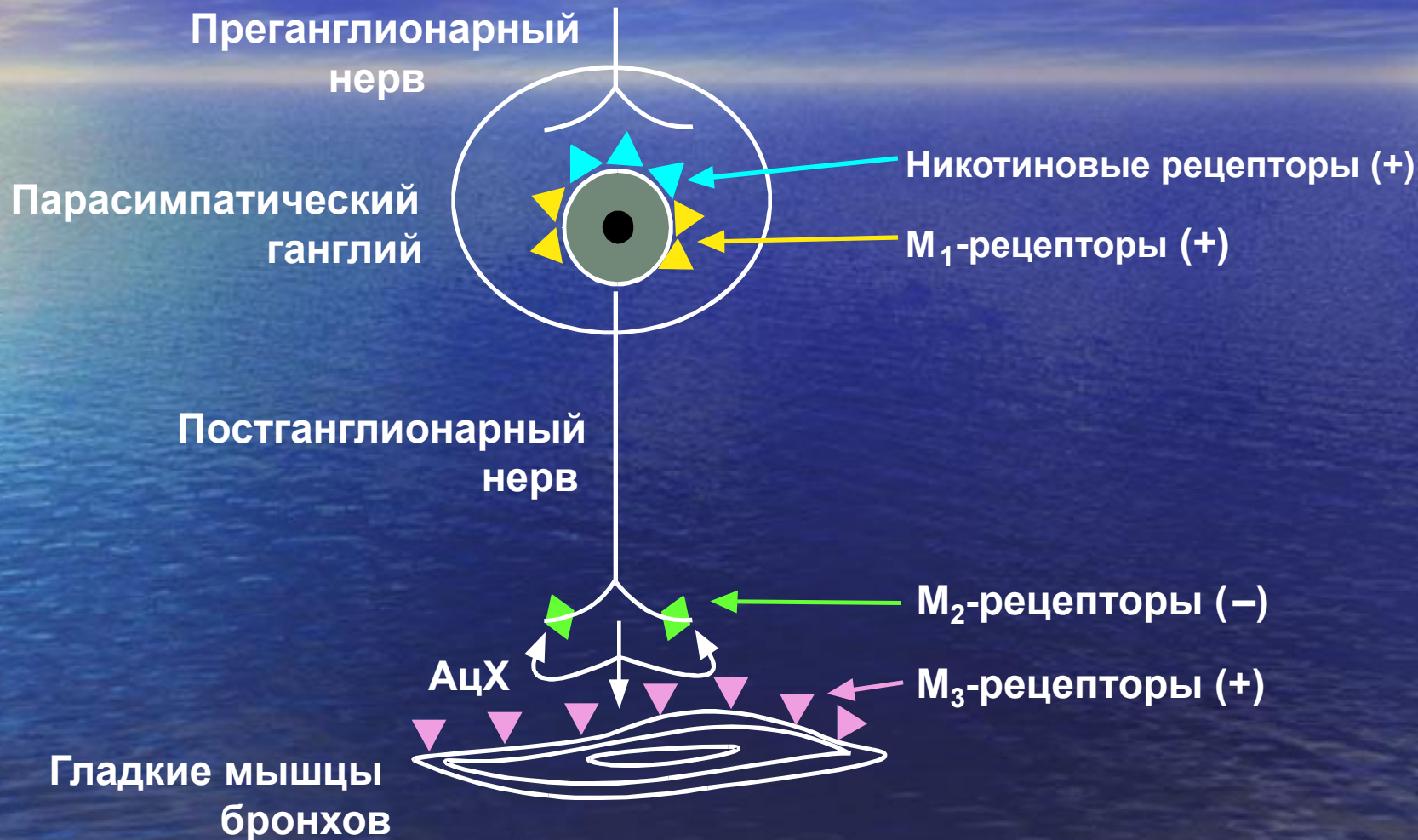
04:31 AM

P0461.B_Ingleheim_

Design_01.PB01

22 Barnes PJ
(1999)

Подтипы мускариновых рецепторов бронхов



Barnes PJ. Eur Respir Rev
(1996)

Ингаляционные M-холинолитики при ХОБЛ

- Ипратропиум бромид (Атровент) – 20мкг/d
- Окситропиум бромид (Оксивент) –100 мкг/d
- Тиотропиум бромид (Спирива) - 18 мкг/d
- Аклидиния бромид (Бретарис) -322мкг\д
- Гликопиррония бромид (сibri бизхалер)
- Умеклидиния бромид (Инкруз Эллипта)-55 мкг\д

Ингаляционные

М-холинолитики при ХОБЛ

Комбинированные препараты:

- Ипратропиум бромид (20 мкг/d) / фенотерол (50 мкг/d) (Беродуал)
- Ипратропиум бромид (20 мкг/d) / сальбутамола сульфат (120 мкг/d) (Комбивент)
- Гликопирроний (15,6мкг)/индакатерол (27,5мкг) (ультибро бризхалер)
- Тиотропий (2,5мкг\д)/олодатерол (2,5мкг\д)- (Спиолто Респимат)
- Умеклидиний (55мкг)/вилантерол (25мкг)

(аноро эллипта)

04:31 AM

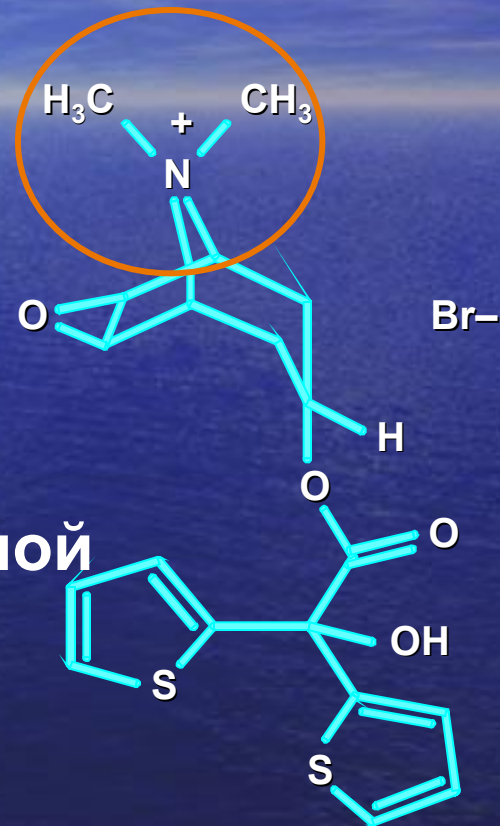
P0461.B_Ingleheim_

Design_01.PB01

25

Структура тиотропия

- ▲ Тиотропий — это ингаляционный антихолинергический препарат, применяемый один раз в день, который действует за счет длительной блокады M_3 -рецепторов. Четвертичное аммониевое производное



Тиотропий

Клиническая фармакология холинолитиков

Абсорбция - 7% ипратропий, 19,5% тиотропий
Связь с белками – 9% ипратропий, 72% тиотропий

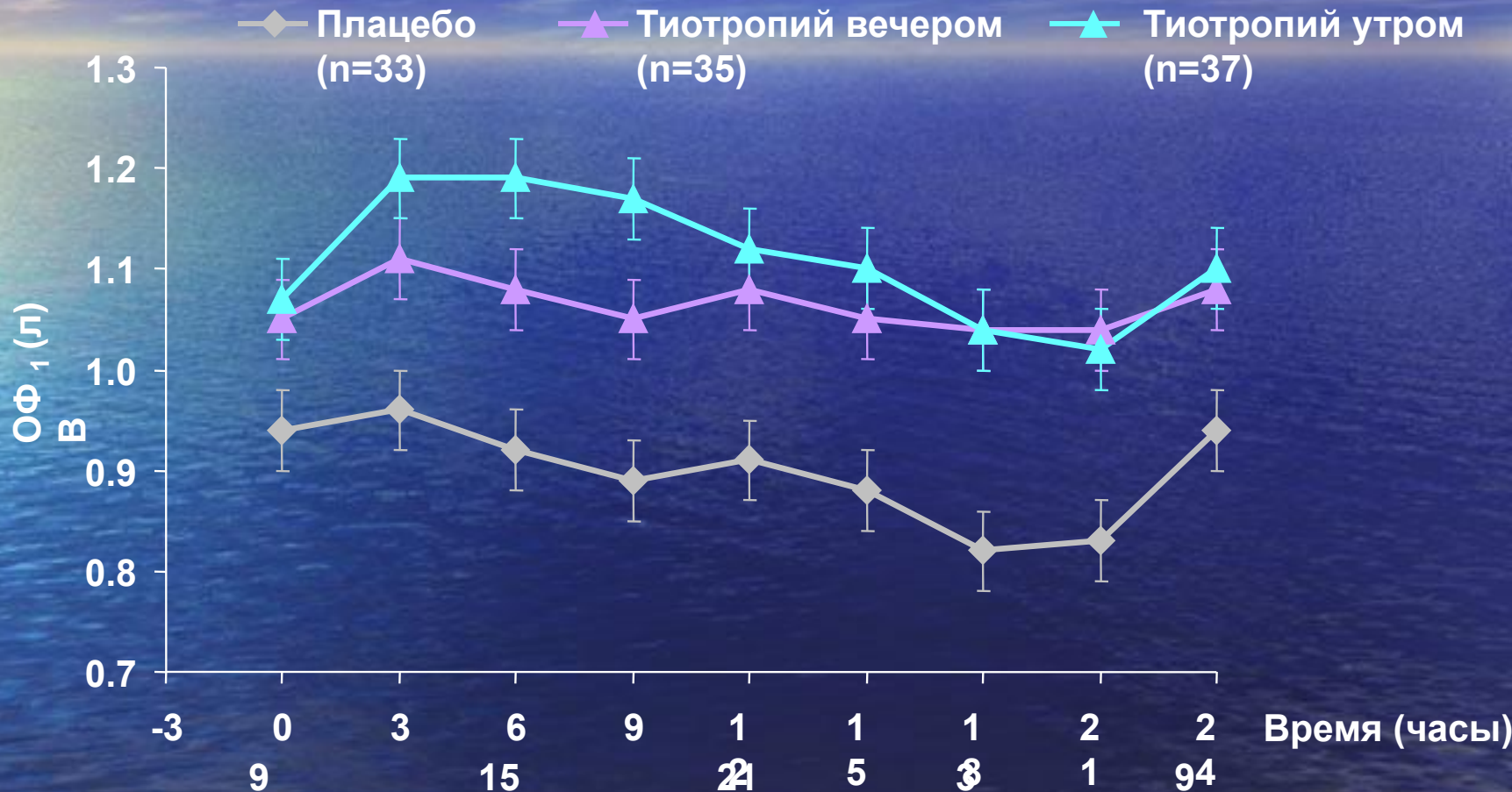
	Начало действия (мин)	Мах (ч)	Длительность (ч)
Ипратропий	5 -15	1 -2	4 - 8
Тиотропий	5		24
Ипратропий / фенотерол	5 -15	1 -2	6 - 8

Тиотропий: Селективность в отношении подтипов мускариновых рецепторов

Человеческие мускариновые рецепторы
in vitro в клетках яичников китайских хомяков

	Период полудиссоциации (часы)		
	M ₁	M ₂	M ₃
Ипратропий	0,11	0,035	0,26
Тиотропий	14,60	3,600	34,70

Суточный профиль бронхорасширяющего действия тиотропия в равновесном состоянии



$P < 0.01$ тиотропий утром и вечером по сравнению с плацебо

10/04/2021

PO461.B_mglenem

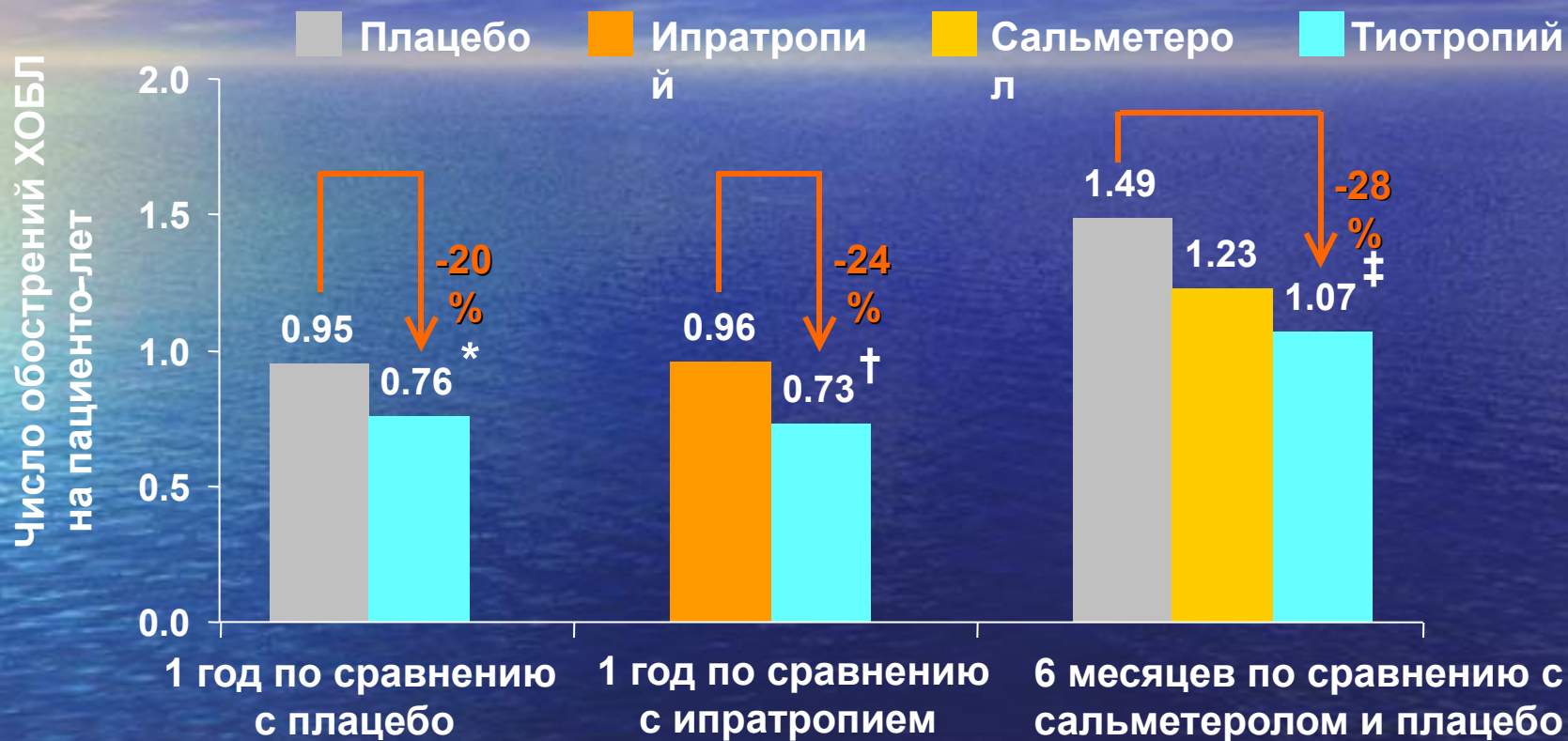
04:31 AM

Design_01.PB01

Calverley P et al. Thorax (2003)

29

Уменьшение частоты обострений ХОБЛ по данным длительных исследований



Исследования

*P=0,045 по сравнению с

Casaburi R et al. Eur Respir J (2002)

10/04/2021 04:31 AM

Vincken W et al. Eur Respir J (2002)

†P=0,025 по сравнению с плацебо

Brusasco V et al. Thorax (2003)

Design_01.PB01

30

Преимущества Тиотропия бромида над Ипратропиумом:

- Холиноблокирующее действие в 10 раз сильнее
- Высокая селективность действия на M_3 и M_1 рецепторы
- Продолжительность действия до 24 ч
- Скорость наступления и выраженность бронходилатации значительно выше (ОФВ₁, ПСВ)

Преимущества Тиотропия бромида над Ипратропиумом:

- Больше снижение одышки (в баллах)
- Больше снижение потребности в β_2 – агонистах короткого действия
- Улучшение «качества жизни» больных
- Уменьшение количества и тяжести обострений ХОБЛ
- Уменьшение госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ

Тиотропий: показания к применению

- ▲ Спирива показана в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему (поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).



Побочные действия ингаляционных M - холинолитиков

- Сухость во рту
- Горький привкус
- Местное раздражение и боль в горле
- Головная боль
- Тахикардия
- Реакция повышенной чувствительности
(единичные случаи ангионевротического отёка)
- Затруднение и задержка мочеиспускания
- Нечёткое зрение и острая глаукома
- Кашель, развитие парадоксального бронхоспазма
(как на любые другие ингаляционные средства)

10/04/2021

P0461.B_Ingleheim_

04:31 AM

Design_01.PB01

34

Противопоказания к назначению М-холинолитиков:

- Повышенная чувствительность к атропину и его производным
- Гиперчувствительность к лецитину сои, арахису и родственным продуктам (для ИБ)
- Закрытоугольная глаукома
- Гипертрофия простаты
- 1-й триместр беременности

Селективные β_2 – симпатомиметики

Короткого действия (6 ч):

- Сальбутамол (Вентолин) – ДАИ 100 мкг/d, ПИ 200 и 400 мкг/d
- Фенотерол (Беротек) – ДАИ 100 мкг/d*
- Тербуталин (Бриканил) – 500 мкг/d
- Левальбутерол (R-сальбутамол)

Длительного действия (12 ч):

- Сальметерол (Серевент) - ДАИ 25 мкг/d, ПИ 50 мкг/d
- Формотерол (Форадил – ПИ 4,5 и 9 мкг/ d,

10/04/2021 04:31 AM Оксис – ПИ 12 мкг/капс.)_

Механизм действия β_2 – симпатомиметиков

Стимуляция β_2 -адренорецепторов гладких мышц

↓
Активация аденилатциклазы,
образующей комплекс с G-протеином

↓
Накопление цАМФ

↓
Активация протеинкиназы А

↓
Фосфорилирование внутриклеточных белков,
Ингибирование киназ лёгких цепей миозина

↓
Снижение внутриклеточного Ca^{++}
Открытие Ca^{++} - активируемых K^+ - каналов

↓
Бронходилатация

β_2 – симпатомиметики

- Быстрая бронходилатация при сохранившемся обратимом её компоненте
- Эффект тем выше, чем дистальнее нарушение бронхопроходимости
- Субъективное улучшение выше, чем на М-холинолитики (нередко переоценивается больными)
- Регулярное применение в качестве монотерапии не рекомендовано
- Комбинация с М-холинолитиками воздействие на 2 механизма бронхобструкции, потенцирование эффекта, снижение риска побочных действий
- Преимущество пролонгированным препаратам

β_2 – симпатомиметики

Комбинированные препараты:

- Ипратропиум бромид (20 мкг/d) /
/ фенотерол (50 мкг/d) (Беродуал)
- Ипратропиум бромид (20 мкг/d) /
/ сальбутамола сульфат
(120 мкг/d) (Комбивент)

Побочные действия β_2 – агонистов

- Тахикардия, ишемия миокарда
- Гипокалиемиа: удлинение интервала QT, нарушения ритма (в т.ч. фатальные)
- Головная боль, головокружение
- Приливы
- Возбуждение
- Тремор
- Снижение ДАД
- Синдром Bezold-Jarisch с остановкой сердца
- Увеличение уровня инсулина, глюкозы, лактата, жирных кислот

10/04/2021

Dr. F. B. Ingelheim

04:31

Design_C19

40

Осторожность в применении

β_2 – агонистов:

- ИБС: стенокардия
- Аритмии
- АГ
- Конвульсивные расстройства
- Гипертиреоз
- Сахарный диабет
- Комбинация с диуретиками

Механизмы развития толерантности к β_2 – агонистам при БА

- Развитие денситизации к бронхопротективному действию β_2 -агонистов при регулярном их применении:
 - накопление цАМФ переводит рецептор в неактивное состояние

Механизмы развития толерантности к β_2 – агонистам при БА

- Избыточная стимуляция рецепторов:
 - Разобшение рецептора с G-протеином и аденилатциклазой
 - Уменьшение числа рецепторов – «down» - регуляция
 - Генетический полиморфизм генов на 5q хромосоме
 - Накопление S - изомеров β_2 -гонистов

Фенотерол – низкоселективный

β_2 – симпатомиметик

- Более выраженное бронходилатирующее действие
- Большая системная абсорбция – большая частота кардиоваскулярных побочных действий
- Не рекомендовано широкое применение высоких доз фенотерола - риск повышения смертности

Нельзя применять неселективные

β_2 -агонисты: Орципреналин – Астмопент,

Гексопреналин - Ипрадол

Комбинированные препараты:

- Ипратропиум бромид (20 мкг/d) / фенотерол (50 мкг/d) (Беродуал)
- Ипратропиум бромид (20 мкг/d) / сальбутамола сульфат (120 мкг/d) (Комбивент)
- Гликопирроний (15,6мкг)/индакатерол (27,5 мкг) (ультибро бризхалер)
- Тиотропий (2,5мкг\д)/олодатерол (2,5мкг\д)- (Спиолто Респимат)
- Умеклидиний (55мкг)/вилантерол (25мкг) (аноро эллипта)

10/04/2021

P0461.B_Ingleheim_

04:31 AM

Design_01.PB01

45

Теофиллины

- **Короткого действия:**
- Эуфиллин – амп. 2,4% р-ра по 5 и 10 мл
- **Длительного действия:**
- Теопек - табл. 100, 200, 300 мг
- Дурофиллин – капсул. 125, 250 мг
- Теотард – капсул. 200, 350, 500 мг
- Эуфилонг – капсул. 250, 375 мг
- Эуфиллин ретард N - табл. 250 мг
- Ретафил – табл. 200, 300 мг
- Вентакс – капсул. 100, 200, 300 мг
- Диффумал 24, табл. 100, 200 мг

Механизм действия теофиллинов

- Ингибиторы фосфодиэстеразы (III , IV изоферменты)
- Антагонизм к аденозиновым рецепторам
- Угнетение чувствительности дыхательных путей к различным стимулам
- Слабое противовоспалительное действие
- Уменьшение системной легочной гипертензии
- Усиление работы дыхательных мышц
- Усиление диуреза
- Стимуляция ЦНС

10/04/2021

Perfor.B_Ingleheim_

04:31 AM

Design_01.PB01

47

Побочные действия теофиллинов:

При терапевтической концентрации (5-15мкг/мл):

- Тошнота
- Рвота
- Тахикардия
- Головная боль
- Бессонница
- Беспокойство, раздражительность
- Диарея
- Мелкий тремор скелетной мускулатуры

Побочные действия

теофиллинов:

При концентрации > 20 мкг/мл:

- Постоянная рвота
- Аритмии в т.ч. фатальные
- Судороги в т.ч. фатальные

Увеличение концентрации:

- Возраст > 60 лет
- Лихорадка
- Циметидин

10/04/2021 04:31 AM Design_01.PB01 49

Схема подбора дозы Теофиллина

Начальная доза:

300 мг/сут. в 2 – 3 приёма

Через 3 сут. в случае нормальной переносимости:

400 мг/сут. В 2 – 3 приёма

Через 3 сут. в случае нормальной переносимости:

600 мг/сут. В 2 – 3 приёма

Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ

Легкие симптомы	Выраженные симптомы
ДДАХ или ДДБА	ДДАХ+ДДБА
+ИГКС или ДДБА	+ИГКС
ДДАХ+ДДБА+ИГКС	
Уточнение фенотипа и фенотип-специфическая терапия	

10/04/2021

P0461.B_Ingleheim_

04:31 AM

Design_01.PB01

51

Последовательность подбора терапии бронходилататорами

- 1 стадия ($ОФВ_1 > 80\%$):
 - М–холинолитики при обострении
 - β_2 –агонисты короткого действия по потребности
- 2 стадия ($50\% < ОФВ_1 < 80\%$):
 - М – холинолитики постоянно
 - β_2 – агонисты короткого действия
 - по потребности

Последовательность подбора терапии бронходилататорами

- 3 стадия ($30\% < \text{ОФВ}_1 < 50\%$):
 - М–холинолитики постоянно
 - β_2 – агонисты постоянно
- Метилксантины – по показаниям
 - 4 стадия ($30\% < \text{ОФВ}_1$):
- М – холинолитики + β_2 – агонисты
 - постоянно,

Фенотип-специфическая терапия

- Рофлумиласт- применяется при тяжелой бронхиальной обструкции ($ОФВ1 < 50\%$ от должного), бронхитическом фенотипе ХОБЛ (персистирующий кашель и продукция мокроты) и частых обострениях.
- N-ацетилцистеин используется при бронхитическом фенотипе ХОБЛ и частых обострениях (особенно если не проводится терапия ИГКС).
- макролиды (азитромицин, кларитромицин) могут быть назначены в режиме длительной терапии пациентам с бронхоэктазами и частыми обострениями

Уменьшение объема терапии при ХОБЛ

- Препарат следует отменить, если он вызвал тяжелый нежелательный эффект
- Уменьшение объема терапии при ХОБЛ целесообразно за счет отмены ИГКС у пациентов, которым они не показаны

СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ

10/04/2021
04:31 AM

P0461.B_Ingleheim_
Design_01.PB01

56