

Министерство науки и высшего образования РФ
ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»
Медицинский институт
Кафедра «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая
фармакология»
Дисциплина «Клиническая фармакология»

Метилксантины

Выполнила: Михайлова М.А. ЛД-603-1

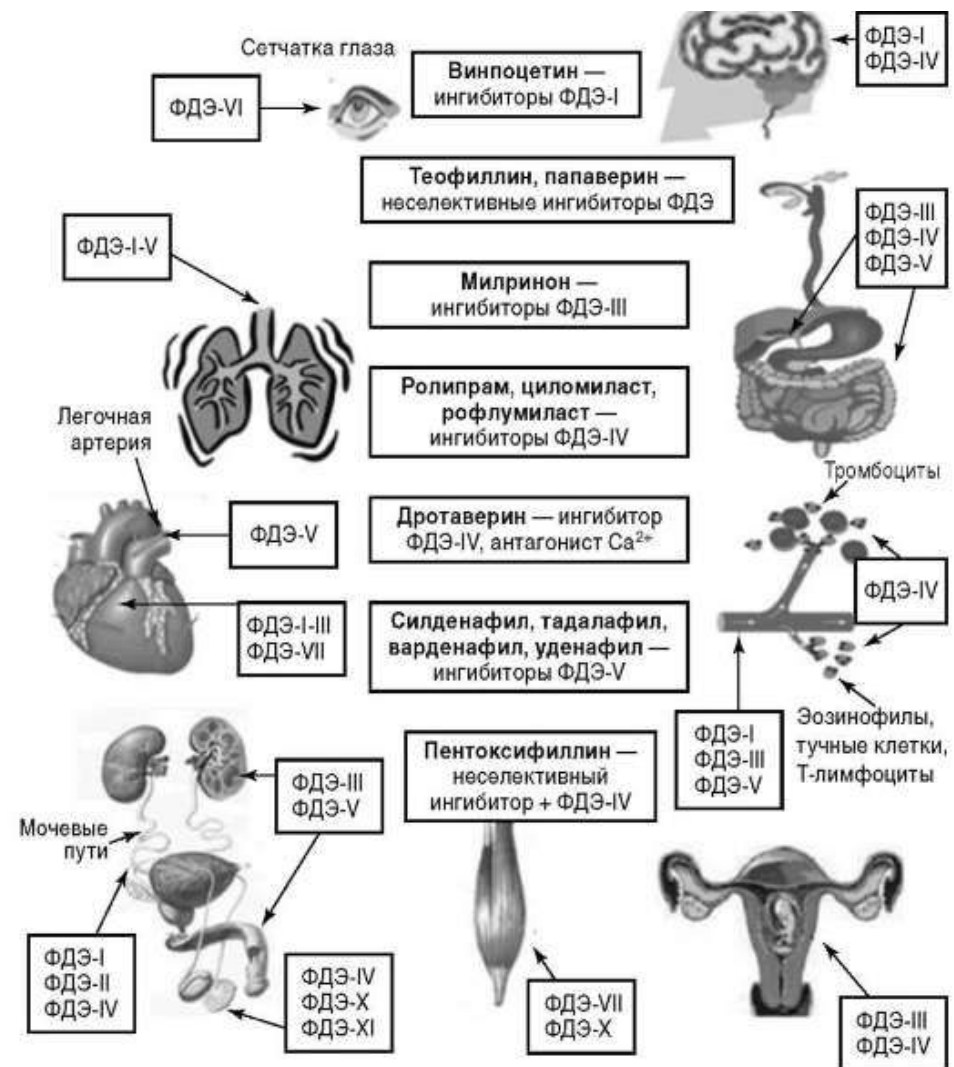
Проверила: доцент, к.м.н. Краснова Наталия Михайловна

Определение

Являются нейростимулирующими средствами. Ингибиторы фосфоэстеразы. Конкурентные антагонисты аденозина. Спазмолитики. Тормозят агрегацию тромбоцитов, увеличивают деформируемость эритроцитов, снижают вязкость крови, увеличивают фибринолитическую активность плазмы. Применяются при нарушениях периферического и мозгового кровообращения. Доказано их противоопухолевое действие.

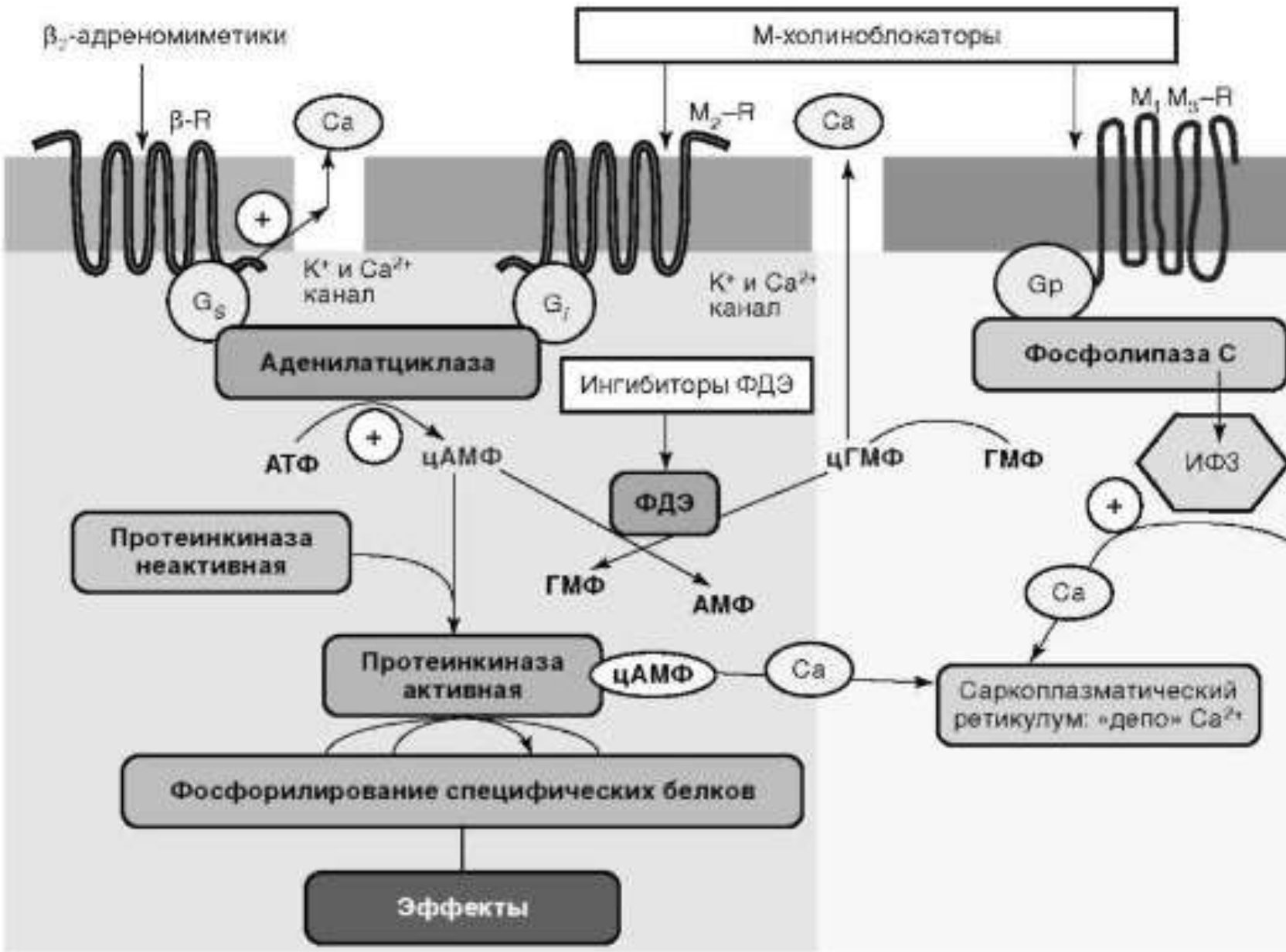
Историческая справка

- Теофиллин и его аналоги применяются для лечения бронхиальной астмы около 60 лет.
- Еще в 1859 г врачи заметили благотворное влияние кофе на больного с бронхиальной астмой.
- В 1912 г. продемонстрирован бронходилатирующий эффект кофеина.
- У взрослых около 80% дозы кофеина метаболизируется в параксантин, около 10% - в теобромин и около 4% - в теофиллин.
- В настоящее время используются 2 формы теофиллина: препараты быстрого действия и препараты с медленным высвобождением активной субстанции.



Ингибиторы фосфодиэстеразы:

- неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы III-IV типа (теофиллин (медленный), аминофиллин (быстрый));
- селективные ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (рофлумиласт);



Механизм действия



Ингибирование аденозиновых рецепторов:

Большее значение, вероятно, имеет тот факт, что теофиллин служит неизбирательным антагонистом A_1 - и A_2 -аденозиновых рецепторов. Известно, что стимуляция A_1 -рецепторов приводит к бронхоконстрикции, A_2 -рецепторов - к бронходилатации. При бронхиальной астме преобладают эффекты возбуждения A_1 -аденозиновых рецепторов. У больных бронхиальной астмой обнаружена связь бронхообструкции со снижением концентрации A_2 -рецепторов и, в меньшей степени, с повышением числа A_1 -рецепторов.

Механизм действия

Ингибируют фосфодиэстеразу

- *бронхов* → бронходилатация
- *тучных клеток* → угнетают высвобождение медиаторов воспаления
- *тромбоцитов* → снижают агрегацию тромбоцитов

Блокируют аденозиновые A1 рецепторы

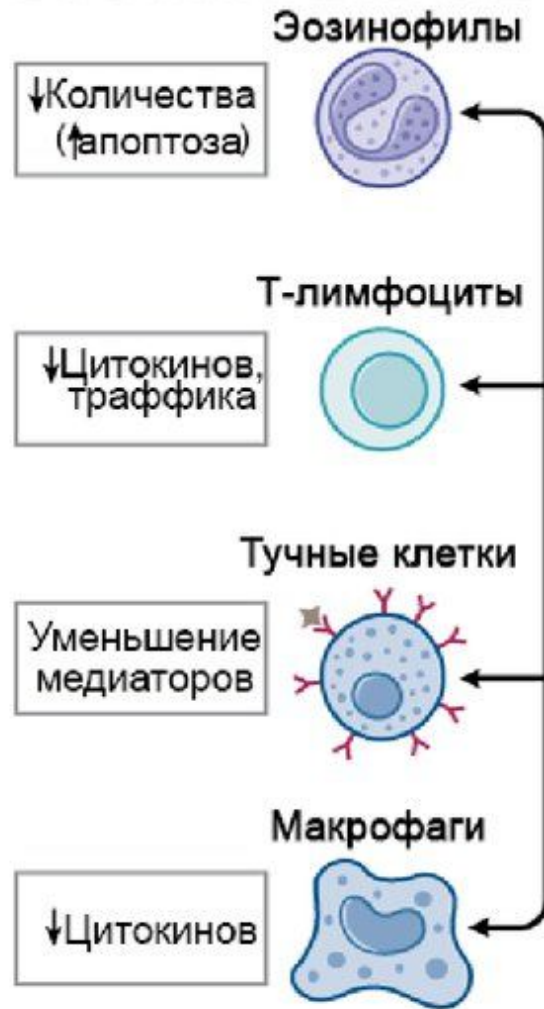
- бронходилатация
- снижение высвобождения гистамина из клеток легких

Усиливают синтез и высвобождение катехоламинов в коре надпочечников

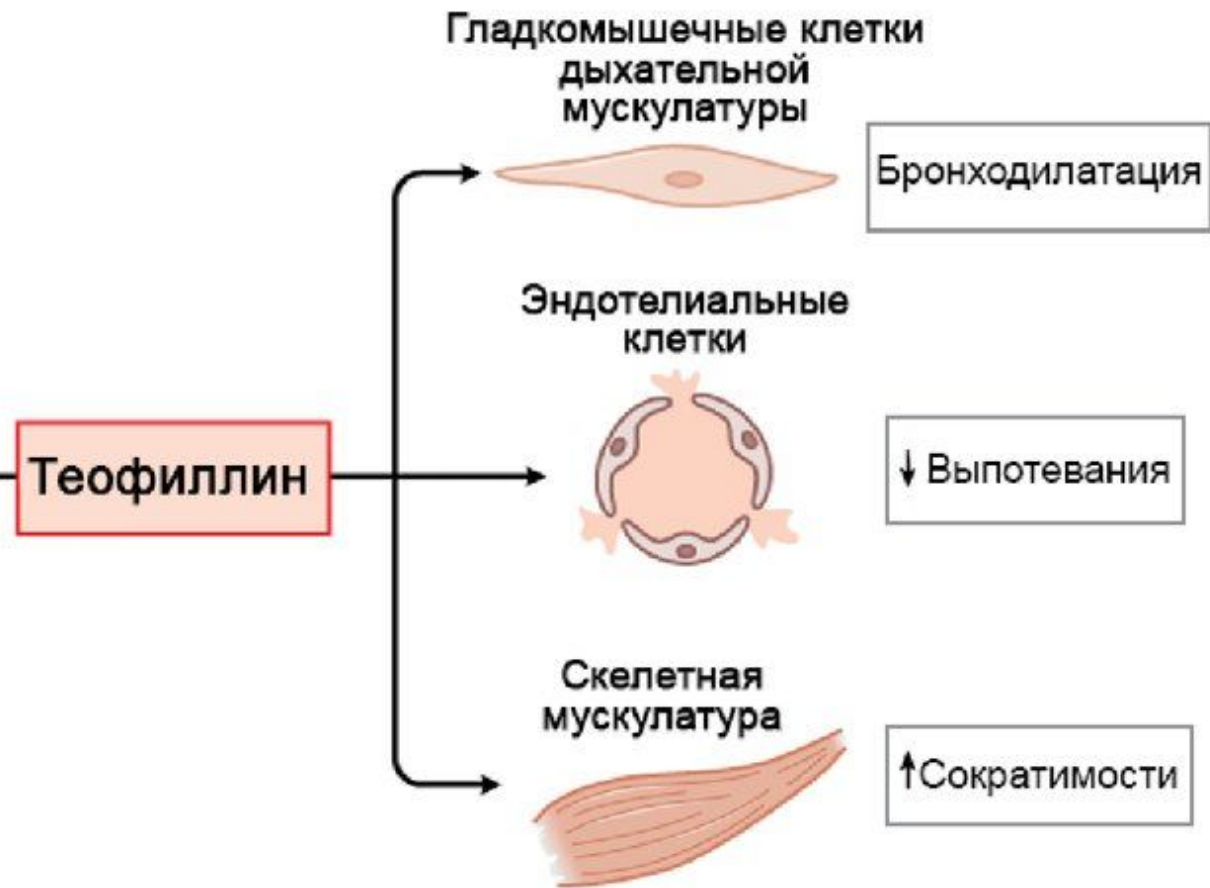
Улучшают сократительную способность истощенной диафрагмальной
мышцы

Механизм действия и эффекты метилксантинов

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ КЛЕТКИ



СТРУКТУРНЫЕ КЛЕТКИ



Фармакодинамика (Теофиллин)

- Оказывает слабое диуретическое действие за счет повышения почечного кровотока и клубочковой фильтрации.
- Улучшает систолическую насосную функцию желудочков (расширяя коронарные артерии), снижая при этом конечно-диастолическое давление в них.
- Увеличивает силу сердечных сокращений и ЧСС посредством рефлекторной реакции на снижение ОПСС и прямой стимуляции мио карда.
- Вызывает расширение легочных сосудов, снижая давление в малом круге кровообращения. Вследствие этого уменьшается гиперкапния и увеличивается насыщаемость крови кислородом.
- Улучшается механика дыхания и увеличивается вентиляция за счет повышения сократимости дыхательных мышц и диафрагмы при возбуждении теофиллином дыхательного центра.
- Усиливается вентиляция легких в условиях гипокалиемии и при расстройствах дыхания по типу Чейна-Стокса.
- Оказывает вазодилатирующее действие, расширяя сосуды большого круга кровообращения и возбуждая одновременно сосудодвигательный центр продолговатого мозга, влияние которого на АД переменчиво.
- Уменьшает отек слизистой оболочки бронхов.
- Расширяет внепеченочные желчные пути.

Фармакодинамика (Рофлумиласт)

Рофлумиласт - это высокоселективный ингибитор фосфодиэстеразы IV, тогда как теофиллин - неспецифический ингибитор фосфодиэстераз, оказывающий слабовыраженное действие на фосфодиэстеразу IV. По способности подавлять активность фосфодиэстеразы IV рофлумиласт в сотни и даже тысячи раз превосходит теофиллин, поэтому его можно применять в низких дозах, что обеспечивает лучший профиль безопасности.

Фармакокинетика (Теофиллин)

После приема внутрь натоцак полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 часа. Связь с белками плазмы составляет 40-60 %.

Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, обнаруживается в грудном молоке. Метаболизм в печени до неактивных метаболитов.

Период полувыведения составляет 6-12 часов. Элиминация почками.

Фармакокинетика (Рофлумиласт)

Рофлумиласт метаболизируется с образованием основного фармакологически активного метаболита - TV-оксида рофлумиласта. Связывание с белками плазмы крови составляет 99%. Рофлумиласт активно метаболизируется в два этапа: этап I осуществляется цитохромом P450 (изоферменты 1A2 и 3A4), этап II заключается в конъюгации.

Рофлумиласт и его метаболит не ингибируют цитохром P450, поэтому вероятность значимого взаимодействия крайне мала.

Фармакокинетика

Препарат	T1/2, ч	Экскреция	Связь с белками, %	Биодоступность, %
Теofilлин	6-12	Почками (90 %) и кишечником (10 %).	40-60	80-100
Рофлумиласт	17-20	Почками (70 %) и кишечником (20 %).	97-99	80

Показания

Применяется для лечения хронических обструктивных заболеваний легких, бронхиальной астмы, легочной гипертензии, эмфиземы легких. Используется в составе комбинированной терапии при отежном синдроме, легочной гипертензии, ночном апноэ.

Абсолютные противопоказания

- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены) беременность
- период лактации (грудного вскармливания)
- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- выраженная артериальная гипотензия
- пароксизмальная тахикардия
- частая желудочковая экстрасистолия
- ОИМ
- распространенный атеросклероз
- судорожные припадки в анамнезе
- среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлд-Пью)

Относительные противопоказания

- Психические расстройства в анамнезе; легкая форма печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью)
- гипертрофия предстательной железы
- судорожная готовность

Побочные эффекты (носят дозозависимый характер):

- Побочные и токсические эффекты теофиллина зависят от его концентрации в плазме крови.
- 15-20 мг/мл: анорексия, тошнота, рвота
- 20-30 мг/мл: тахикардия, нарушение ритма
- 25-30 мг/мл: бессонница, тремор рук, двигательное и психическое возбуждение, судороги
- 30-50 мг/мл: возможен летальный исход

Взаимодействия Теофиллина с другими ЛС

Усиливает эффекты тиазидных диуретиков и сердечных гликозидов.

Снижает урикозурическое действие пиразолоновых производных и пробенецида.

Эритромицин повышает концентрацию теофиллина до токсической.

Повышает клиренс теофиллина курение.

β_2 -адреномиметики, кофеин и фуросемид усиливают действие теофиллина.

Аминоглутетимид усиливает выведение теофиллина.

Взаимодействия Рофлумиласта с другими ЛС

Прием индуктора изоферментов системы цитохрома P450 рифампицина привел к снижению общей ингибирующей активности фосфодиэстеразы-4 примерно на 60 %. Поэтому применение мощных индукторов этой ферментной системы (например, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина) может привести к снижению терапевтического эффекта рофлумиласта.

Одновременный прием с теофиллином привел к повышению на 8 % общей ингибирующей активности фосфодиэстеразы-4. При исследовании взаимодействия с пероральными контрацептивами, содержащими гестоден и этинилэстрадиол, общая ингибирующая активность фосфодиэстеразы-4 увеличилась на 17 %.

Режим дозирования

- Аминофиллин (внутривенно) служит препаратом выбора для купирования острой тяжелой бронхиальной обструкции:
 - если больной не принимал препарат теофиллина, то аминофиллин вводят внутривенно капельно в ударных (5,6 мг/кг в течение 30 мин) и поддерживающих (0,9 мг/кг в течение 3,5 ч) дозах;
 - если больной принимал препарат теофиллина, то дозу аминофиллина следует снизить на 50% и более.
- Пероральные пролонгированные препараты теофиллина (таблетки или капсулы, содержащие микрокапсулированный теофиллин в дозах 100, 200 и 300 мг) - средства выбора для лечения больных с ночными приступами бронхиальной обструкции, а также для длительного лечения тяжелой обструкции дыхательных путей и легочной гипертензии:
 - при хронической обструкции дыхательных путей лечение начинают с малых доз, постепенно их повышая (при отсутствии НЛР) до достижения желаемого результата. Например, в 1-3-й день лечения назначают 200-400 мг/сут, на 4-6-й день - 400- 600 мг/сут.

Теофиллин характеризуется небольшой широтой терапевтического действия. Оптимальный терапевтический эффект (противовоспалительный и бронхорасширяющий) достигается при концентрации препарата в сыворотке крови в пределах 5-20 мкг/мл. При повышении концентрации теофиллина на 1 мкг/мл наблюдается увеличение объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) на 2,5% по отношению к исходному. При введении 1 мг/кг теофиллина его концентрация в сыворотке крови равна 2 мкг/мл, при концентрации выше 20 мкг/мл повышается вероятность развития НЛР. Поэтому необходим лекарственный мониторинг.

Рофлумиласт назначают внутрь в дозе 500 мкг 1 раз в сутки.

Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель.

Список использованной литературы

1. Кукес В.Г., Клиническая фармакология [Электронный ресурс] : учебник / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 1024 с. - ISBN 978-5-9704-4196-1 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970441961.html>
2. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]: Хроническая обструктивная болезнь легких. Профессиональные ассоциации Российское респираторное общество. 2018. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/908>
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. 2020. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>