

## **Лекции №5,6**

# **СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

# БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

- *аллергическое заболевание, характеризующееся повторяющимися приступами удушья вследствие спазма бронхов и отёка их слизистой оболочки. Из-за воспаления, отека и образования мокроты сужаются дыхательные пути, ведущие к легким и нарушается нормальное дыхание.*

## Воспалительные факторы



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Бронхиальная астма (БА)** - хроническое воспалительное заболевание инфекционно-аллергической природы, протекающее с приступами бронхоспазма.



Хронический воспалительный процесс приводит к повреждению эпителия дыхательных путей и развитию повышенной чувствительности бронхов к разнообразным аллергенам (пыльца растений, домашняя пыль, пищевые аллергены), химическим веществам, инфекционными агентам, вдыхаемому холодному воздуху и др.

В результате при воздействии этих стимулов возникает спазм бронхов, который проявляется в виде характерных приступов удушья (экспираторная одышка).

### **Этиология БА (причины):**

1. Наследственная предрасположенность (повышенная выработка Ig E).
2. Длительный контакт с аллергенами.

# Патогенез бронхиальной астмы

На мембранах тучных клеток происходит реакция – образование комплекса Антиген + Антитело, высвобождаются биологически активные

вещества (гистамин, серотонин, брадикинин), это приводит к повышению

тонуса бронхов (бронхоспазму), повышению секреции слизистыми оболочками, развитию воспаления. Происходит прогрессирование заболевания, присоединение инфекции, вызванной эндоаллергенами. В

результате развиваются органические изменения - стенка бронхов становится менее эластичной, появляется эмфизема легких.

Аллерген

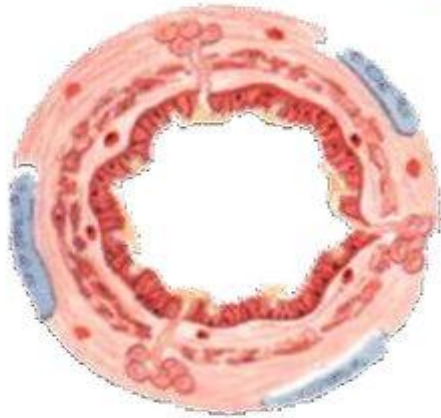
Комплекс  
аллерген-IgE



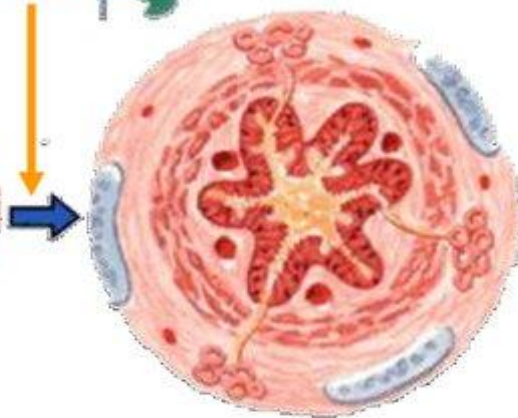
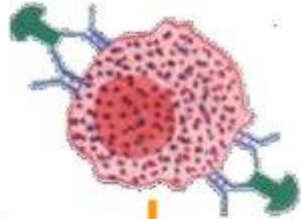
# Патогенез бронхиальной астмы: клинические проявления



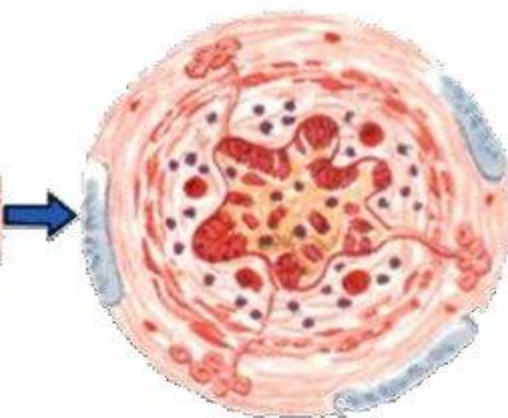
Выброс медиаторов  
тучной клеткой  
Дыхательные пути



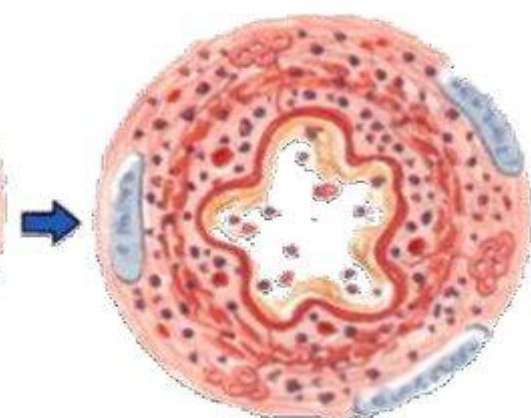
Норма



Ранний  
астматический  
ответ (минуты):  
бронхоспазм,  
вазодилатация



Поздний  
астматический  
ответ (часы):  
воспаление, отек,  
повреждение  
эпителия



Хроническое  
заболевание  
(месяцы):  
хроническое  
воспаление,  
фиброз базальной  
мембраны

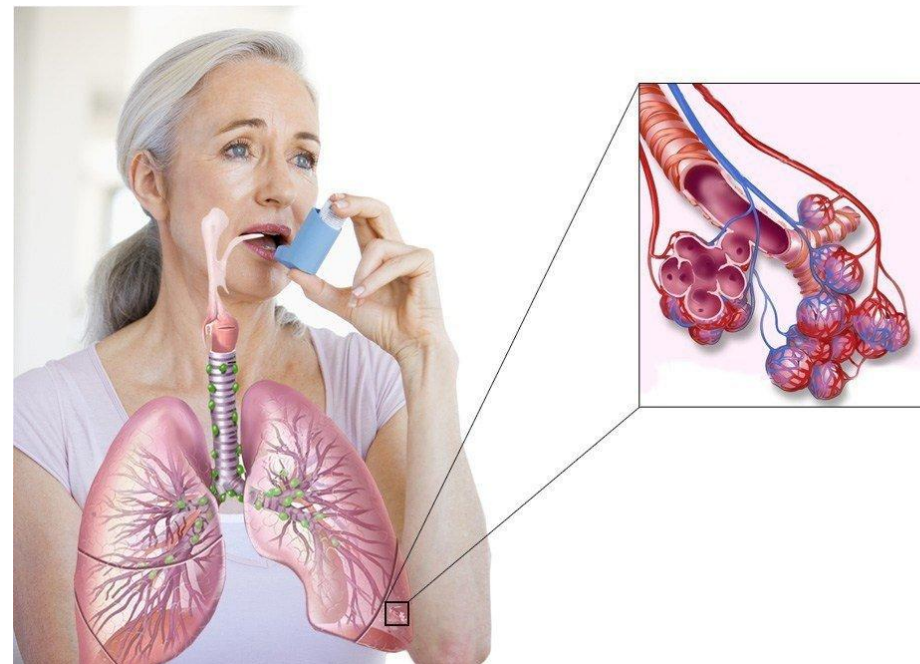
# Симптомы бронхиальной астмы

1. Приступ удушья, начинается с мучительного кашля без мокроты, обычно утром.
2. Шумное свистящее дыхание.
3. Грудная клетка расширена – находится в состоянии выдоха.
4. Сильная боль в грудной клетке (больной принимает вынужденное положение).
5. Цианоз и бледность лица.
6. Приступ заканчивается кашлем с выделением мокроты.

Основным принципом в медикаментозном лечении бронхиальной астмы является подавление воспалительного процесса в дыхательных путях, а также устранение бронхоспазма средствами, расширяющими бронхи (бронхолитиками).

Фармако-терапевтические подходы:

1. Уменьшение тонуса бронхов
2. Уменьшение воспалительной реакции
3. Уменьшение аллергической реакции





Различают 2 группы ЛП в терапии БА:

- 1) ЛП для купирования приступа
- 2) ЛП для предупреждения приступа

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Для купирования приступа применяют:

1.  $\alpha$ -,  $\beta$ -адреномиметик - **Эпинефрин (Адреналин)** и симпатомиметик **Эфедрин**.
2.  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия - **Сальбутамол, Фенотерол**
3. М-холиноблокаторы - **Ипратропия бромид, Тиотропия бромид**
4. Спазмолитики короткого действия (ксантины) - **Теофиллин, Эуфиллин**

Для предупреждения приступа применяют:

1.  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия - **Сальметерол, Формотерол**
2. М-холиноблокаторы - **Ипратропия бромид, Тиотропия бромид**
3. Спазмолитики короткого действия (ксантины) - **Теофиллин, Эуфиллин**
4. Глюкокортикостероиды ингаляционные - **Беклометазон, Будесонид, Флутиказон**
5. Стабилизаторы мембран тучных клеток - **Кромоглициевая кислота, Недокромил, Кетотифен**
6. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов - **Зилеутон, Зафирлукаст, Монтелукаст**

# **БРОНХОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

***Средства, стимулирующие  
 $\beta_2$ -адренорецепторы  
( $\beta_2$ -адреномиметики)***

# Сальбутамола сульфат

- Оказывает выраженный бронходилатирующий эффект, предупреждая или купируя спазм бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях. Действие препарата начинается через 5 мин после ингаляционного введения.
- ДФ: аэрозоль дозированный для ингаляций 100 мкг/доза № 200 доз.
- Входит в состав комбинированных лекарственных препаратов: **Аскорил, Джосет, Кашнол**





# Фенотерола гидробромид (Беротек)

- Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, холодного воздуха и аллергенов.
- Сразу после назначения Фенотерол блокирует высвобождение бронхоконстрикторных медиаторов воспаления из тучных клеток.

ЛФ: 1) аэрозоль для ингаляций дозированный с содержанием *фенотерола гидробромида* 100 мкг/доза № 200 доз

2) раствор для ингаляций 20 мл



# Орципреналина сульфат (Астмопент)

- Он стимулирует  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы. В связи с  $\beta_1$ -адреномиметическим действием он обладает положительным дромотропным действием (поэтому **может использоваться при атриовентрикулярном блоке и брадиаритмиях**) и положительным хронотропным действием, вызывая более выраженную тахикардию, чем селективные  $\beta$ -





# Формотерол

- Формотерол является селективным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов ( $\beta_2$ -адреномиметик). Он оказывает бронхорасширяющее действие у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей.
- Действие препарата наступает быстро (в пределах 1-3 минут) и сохраняется в течение 12 часов после ингаляции. При использовании терапевтических доз влияние на сердечно-сосудистую систему минимально и отмечается только в редких случаях.



***Средства, блокирующие  
М-холинорецепторы  
(М-холиноблокаторы)***

# Ипратропия бромид (Атровент)

ЛФ: 1. Аэрозоль дозированный для ингаляций (1 доза составляет 20 мкг действующего вещества);

2. Раствор д/ингаляций (1 мл - 250 мкг).

При ингаляционном применении практически не всасывается в системный кровоток.

Бронхолитический эффект развивается через 30 мин после ингаляции и достигает максимума через 1,5-2 ч и продолжается 5-6 ч.



# Беродуал Н

Препарат представляет собой комбинацию  $\beta_2$ -адреномиметика **фенотерола г/бромид** и М-холиноблокатора **ипратропия бромид**.

ЛФ: 1. Аэрозоль для ингаляций дозированный 50+20 мкг/доза № 200 доз.

2. Раствор для ингаляций (0,5+0,25 мг/мл 20 мл).



При совместном применении Ипратропия бромида и Фенотерола бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени.

Указанные вещества дополняют друг друга, в результате усиливается бронхолитический эффект и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей.

# Тиотропия бромид (Спирива)

Оказывает более быстрое (максимальный эффект развивается через 1,5-2 ч) и более продолжительное действие (продолжается около 12 ч), чем Ипратропия бромид.

Назначают ингаляционно 1 раз в сутки.

ЛФ: капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг № 30.



- Это бронхолитический препарат - блокатор М-холинорецепторов продолжительного действия.
- В результате ингибирования  $M_3$ -рецепторов в дыхательных путях происходит расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется не менее 24 ч.
- Значительная продолжительность действия связана с очень медленным высвобождением из связи с  $M_3$ -рецепторами, по сравнению с ипратропия бромидом.



# Спазмолитики миотропного действия

К бронхолитикам миотропного действия относятся метилксантины – **Теofilлин** и **Аминофиллин**.

**Аминофиллин (Эуфиллин)** представляет собой смесь 80% теofilлина и 20% этилендиамина, что обуславливает более легкую растворимость этого вещества в воде.

ЛФ: 1) таблетки 150 мг №20

2) раствор д/в/м введ. 24 % по 1 мл

3) раствор д/в/в вв.2,4 % по 10 мл



- Метилксантины не уступают  $\beta$ 2-адреномиметикам по эффективности как бронхолитические средства, но в отличие от  $\beta$ 2-адреномиметиков они не используются для ингаляционного введения.
- Механизм действия их связывают с блокадой аденозиновых  $\alpha$ 1-рецепторов гладкомышечных клеток, а также с ингибированием фосфодиэстеразы цАМФ. Угнетение фосфодиэстеразы (ФДЭ) в гладкомышечных клетках бронхов приводит к накоплению в клетках цАМФ и снижению внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , в результате нарушается взаимодействие актина и миозина. Это приводит к расслаблению гладких мышц бронхов (спазмолитическое действие).
- Под действием теофиллина в тучных клетках также увеличивается концентрация цАМФ и снижается концентрация  $Ca^{2+}$ . Это препятствует дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов воспаления и аллергии.

- Побочные эффекты: беспокойство, нарушение сна, тремор, головная боль, тошнота, рвота, диарея, тахикардия, аритмии.
- Разработаны таблетированные лекарственные формы теофиллина пролонгированного действия: **Эуфиллин ретард Н, Эуфилонг, Теопэк**.
- *Ретард-форма* отличается более медленным высвобождением действующего начала в системный кровоток. При применении пролонгированных форм теофиллина максимальная концентрация достигается через 6 ч, а общая продолжительность действия увеличивается до 12 ч.



**СРЕДСТВА С  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И  
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИМ  
ДЕЙСТВИЕМ**

***Препараты  
глюкокортикостероидов (ГКС)***

# Беклометазон

Применяется главным образом для профилактики приступов бронхоспазма. Эффективен только при регулярном применении.

- Эффект развивается постепенно и достигает максимума на 5-7-е сутки от начала использования. Обладает выраженным противоаллергическим, противовоспалительным и противоотечным действием.
- Применяется 2-4 раза в сутки. Поддерживающая доза 100-200 мкг.
- *Побочное действие:* **дисфония** (изменение или охриплость голоса), чувство жжения в зеве и гортани, крайне редко - парадоксальный бронхоспазм. При длительном применении может развиваться **кандидамикоз** ротовой полости и глотки

# Препараты беклометазона



# Будесонид

- По фармакологическим свойствам и применению сходен с Беклометазоном, но имеет ряд отличий:
- Будесонид имеет более продолжительное действие, в связи с этим применяется 1-2 раза в сутки.
- Нарастание эффекта до максимума происходит более продолжительное время (в течение 1-2 нед).
- При ингаляционном введении около 30% препарата попадает в системный кровоток.
- Будесонид применяется не только при бронхиальной астме, а также в дерматологии в составе мазей и кремов.
- **Побочные эффекты:** местные - такие же, как у Беклометазона. Кроме того, могут наблюдаться побочные эффекты со стороны ЦНС в виде депрессии, нервозности, возбудимости.

В аптечном ассортименте существуют следующие препараты

*будесонида:*

- 1. Пульмикорт** (суспензия для ингаляций дозированная 500 мкг/2мл и 1 мг/2 мл контейнеры однодозовые №20);
- 2. Пульмикорт Турбухалер** (порошок для ингаляций дозир. 100 мкг/доза и 200 мкг/доза турбухалер 200 доз);
- 3. Буденит Стери-Неб** (суспензия для ингал. 250 мкг/амп., 500 мкг/амп. в ампулах по 2 мл).





А также известны комбинированные препараты будесонида:

- 1. Форадил Комби** (набор капсул с порошком д/ингал. с содержанием формотерола и будесонида 12+200 мкг и 12+400 мкг № 120 в комплекте с устройством);
- 2. Симбикорт Турбухалер** (порошок для ингаляций дозированный с содержанием будесонида и формотерола 80+4,5 мкг/доза и 160+4,5 мкг/доза №60 доз).



# Флутиказон

Препарат применяется при:

- при аллергическом рините (спрей для носа *Назарел*, *Фликсоназе*),
- при заболеваниях кожи (мазь и крем *Кутивейт*).
- при бронхиальной астме в виде дозированного аэрозоля д/ингаляций **Фликсотид** - 50 мкг/1 доза, 125 мкг/1 доза и 250 мкг/1 доза.

При бронхиальной астме препарат применяется 2 раза в сутки ингаляционно (20% от введенной дозы всасывается в системный кровоток).

По свойствам и фармакокинетике сходен с будесонидом.



# Фликсотид

- Является средством профилактической терапии, препарат необходимо применять регулярно, даже при отсутствии симптомов заболевания.
- При базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы терапевтический эффект фликсотида наступает через 4-7 дней после начала лечения. У пациентов, которые ранее не применяли ингаляционные ГКС, улучшение может отмечаться уже через 24 ч после начала применения препарата.



Известны *комбинированные препараты флутиказона:*

- 1. Тевакомб** (аэрозоль для ингаляций дозир. 25+50 мкг/доза, 25+125 мкг/доза, 25+250 мкг/доза салметерол + флутиказон);
- 2. Серетид** (аэрозоль для ингаляций дозир. 25+50 мкг/доза, 25+125 мкг/доза, 25+250 мкг/доза салметерол + флутиказон);
- 3. Серетид Мультидиск** (порошок для ингаляций дозир. 50+100 мкг/доза, 50+250 мкг/доза, 50+500 мкг/доза салметерол + флутиказон, ингаляторы пластиковые «Мультидиск»)



# СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Для профилактики бронхиальной астмы назначают препараты кромоглициевой кислоты: **Кромолин, Интал.**

**Интал** - это аэрозоль для ингаляций дозированный с содержанием действующего вещества 5 мг/доза № 112 доз.

Применяется ингаляционно, обычно 4 раза в сутки. В связи

с низкой способностью кромоглициевой кислоты всасываться

в системный кровоток, препарат практически не оказывает

системных побочных эффектов.



**Недокромил (Тайлед, Тайлед Минт)** выпускается в виде кальциевой и динатриевой соли (недокромил натрий).

**Тайлед Минт** - аэрозоль дозированный д/инг. с содерж. вещества 2 мг на 1 дозу №112 доз.

По свойствам *Недокромил* сходен с Кромоглициевой кислотой, но имеет иную химическую структуру. Применяется ингаляционно.

- Используется как средство профилактики, но не купирования бронхоспазма. Эффект нарастает постепенно, достигая максимума к концу 1-й недели регулярного применения. Назначают по 4 мг 4 раза в сутки (по 2 дозы)



# Кетотифен (Задитен, Зетифен)

- Имеет свойства стабилизатора мембран тучных клеток и блокатора гистаминовых H1-рецепторов.
- Не очень высокая биодоступность (около 50%) объясняется эффектом первого прохождения через печень. Применяется внутри по 1 мг (1 таблетке) 2 раза в сутки во время еды.
- **Побочные эффекты:** седативное действие, замедление психомоторных реакций, сонливость, сухость во рту, увеличение массы тела, тромбоцитопения.

