

**СРЕДСТВА ВЛИЯЮЩИЕ НА
ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ.**

Под бронхообструктивным синдромом понимают состояние, сопровождающееся периодически возникающими приступами экспираторной одышки вследствие бронхоспазма, отека слизистой оболочки бронхов и нарушения секреции бронхиальных желез. Бронхообструктивный синдром может возникнуть при многих патологических состояниях, однако в значительном числе случаев основной причиной является бронхиальная астма (БА).

Бронхиальная астма - это хроническое и широко распространенное заболевание, которым страдает 150 миллионов жителей планеты.

Распространенность БА колеблется от 4 до 8% (9% детей и около 5% взрослых) с тенденцией к росту в последние годы. Ежегодно астма является причиной 180 000 смертельных исходов.

Факторы риска развития БА могут быть разделены на внутренние и внешние. К внутренним факторам относятся наследственная предрасположенность, обусловленная, очевидно, дисгормональными нарушениями, повышенным синтезом иммуноглобулинов (Ig) класса E и особенностями распределения в бронхиальном дереве антигенов главного комплекса гистосовместимости.

Внешними факторами являются:

- неинфекционные аллергены (пылевые, пыльцевые, производственные, лекарственные и др.);
- инфекционные агенты;
- механические и химические раздражители (металлическая, древесная, силикатная, хлопковая пыль, дымы, пары кислот, щелочей и др.);
- физические и метеорологические агенты (изменение температуры и влажности воздуха, колебания барометрического давления, магнитного поля и др.);
- нервно-психические воздействия.

В патогенезе БА решающую роль играет воспалительная реакция бронхиального дерева.

Попадание аллергена приводит к образованию В-лимфоцитами иммуноглобулина (Ig)E, синтез которого увеличивается некоторыми цитокинами, в частности IL-4, IL-5, IL-6, вырабатываемыми активированными Т-хелперами/индукторами 2-го типа (Тп₂-лимфоциты). Взаимодействие IgE, Fc-рецепторов и аллергена на мембране тучных клеток приводит к высвобождению большого числа биологически активных веществ (БАВ) (гистамин, серотонин, лейкотриены (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, простагландины (PG) D₂, PGF_{2a}, тромбоксан (Тх- A₂) и др. Кроме того, тучные клетки секретируют фактор активации тромбоцитов (PAF), TNF-α, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10. Все эти факторы вызывают спазм и отек бронхов, повышение сосудистой проницаемости, усиление миграции гранулоцитов, моноцитов, Т-лимфоцитов и особенно эозинофилов, т. е. инфильтрацию клеточными элементами слизистой оболочки бронхиального дерева (так называемое эозинофильное воспаление).

Эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты выделяют ряд цитокинов, усиливающих и поддерживающих воспаление, что приводит к хронизации процесса. При хроническом течении заболевания аллергическое воспаление приобретает новые черты: к тканевому отеку присоединяются гиперпластические и склеротические изменения слизистой оболочки, сопровождающиеся сращиванием эпителия, утолщением базальной мембраны и гипертрофией гладкомышечных волокон. Мелкие сосуды подвергаются лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации.

Значительно возрастает количество бокаловидных клеток, продуцирующих липкую, вязкую слизь, в которой повышается содержание нейтральных гликопротеинов с параллельным увеличением вязко-эластических свойств бронхиального секрета.

Повышение вязкости слизи нарушает подвижность ресничек дыхательного эпителия, снижая их очистительную функцию (у больных БА скорость мукоцилиарного клиренса уменьшается на 10-55%). Вязкий, стекловидный бронхиальный секрет формирует плотные пробки, которые могут облитерировать просвет дистальных бронхов, приводя к развитию обструктивного синдрома, конечной стадией которого является тяжелое обострение БА.

Таким образом, в формировании бронхиальной обструкции можно выделить три фазы:

- 1 - острый бронхоспазм;
- 2 - отек слизистой оболочки и гиперсекреция слизи;

3 - воспаление и ремоделирование бронхов

Кроме того, патогенез БА включает изменение плотности и распределения различных рецепторов в бронхах. В норме в бронхах преобладают β_2 -адренорецепторы, общее число которых достигает 80-90% от общего числа β -адренорецепторов. При БА снижается как количество этих рецепторов, так и их чувствительность к катехоламинам.

Одновременно происходит увеличение плотности аденозиновых A_1 -рецепторов и активация холинергической передачи через M_3 -холинорецепторы.

Определенное значение в патогенезе БА отводится формированию глюкокортикоидной недостаточности, что способствует увеличению уровня гистамина и лейкотриенов, снижению синтеза катехоламинов, повышению тонуса гладкой мускулатуры бронхов и снижению чувствительности β_2 -адренорецепторов к катехоламинам.

Прогресс в фармакотерапии БА обусловлен как созданием новых лекарственных препаратов, так и совершенствованием методов их доставки.

ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Классификация средств лечения бронхиальной астмы

I. Препараты, контролирующие течение БА (средства для поддерживающей терапии БА):

- Глюкокортикоиды.
- Антилейкотриеновые препараты.
- Пролонгированные β_2 -адреномиметики.
- Пролонгированные ксантины.
- Кромоны.
- Антитела к IgE.

II. Препараты неотложной помощи (средства для облегчения симптомов БА):

- β_2 -адреномиметики короткого действия.
- Ксантины короткого действия.
- Глюкокортикоиды.
- Ингаляционные М-холиноблокаторы.

III. Вспомогательные препараты:

- Муколитики.
- Мукорегуляторы.
- Мукокинетики.

Классификация систем доставки препаратов в дыхательные пути

I. Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ):

- Со спейсером.
- С лицевой маской.
- Активируемые вдохом.

II. Дозированные жидкостные ингаляторы (ДЖИ).

III. Дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ):

- Капсульные (спинхалер, ротахалер, дискхалер).
- Резервуарные (турбухалер, циклохалер, изихалер).
- Мультидозировующие (мультидиск).

IV. Небулайзеры (НБ) (в том числе активируемые вдохом):

- Струйные или компрессорные.
- Ультразвуковые.

Глюкокортикоиды

Бытовавшая ранее точка зрения о высокой потенциальной опасности развития системных побочных эффектов при назначении ГК в настоящее время пересмотрена, что обусловлено созданием новых препаратов и лекарственных форм ГК, совершенствованием методов их доставки. На сегодняшний день ИГК являются наиболее эффективными препаратами, применяемыми для поддерживающей терапии БА. Препараты данной группы эффективно уменьшают выраженность симптомов БА, улучшают функцию легких и качество жизни, уменьшают бронхиальную гиперреактивность, угнетают воспаление в дыхательных путях, снижают частоту и тяжесть обострений и частоту смертей при БА. Однако эти препараты не излечивают БА, и в случае их отмены у части пациентов в течение недель или месяцев происходит ухудшение состояния.

Препараты глюкокортикоидных гормонов, используемые для лечения БА

1. Для ингаляционного применения

1.1. Негалогенированные:

- Будесонид (Пульмикорт).
- Циклесонид (Алвеско).

1.2. Галогенированные: 1.2.1. Хлорированные:

- Беклометазона дипропионат (Бекотид).
- Мометазона фуруат (Асманекс).

1.2.2. Фторированные:

- Флунисолид (Ингакорт).
- Триамцинолона ацетонид (Азмакорт).
- Флутиказона пропионат (Фликсотид).

1.3. Комбинированные:

- Серетид (флутиказон + сальметерол).
- Симбикорт (будесонид + формотерол).

Для системного применения

- Преднизолон (Дегидрокортизол).
- Метилпреднизолон (Урбазон).
- Гидрокортизон.

Механизм лечебного действия глюкокортикоидов при БА, прежде всего, связан с их противовоспалительной активностью. Глюкокортикоиды взаимодействуют со своими рецепторами, локализованными в цитоплазме клеток-мишеней. После этого происходит модификация образовавшегося комплекса (диссоциация с белком теплового шока) и его проникновение в ядро, где он связывается со специфическим глюкокортикоидотвечающим элементом (GRE, glucocorticoid response elements), представляющим собой сегмент ДНК. В результате изменяется транскрипционная активность гена-мишени, что приводит к повышению или снижению образования иРНК, а следовательно, различных регуляторных белков, в том числе липокортинов.

ГК активируют ангиотензинпревращающий фермент и нейтральную эндопептидазу, в результате чего ускоряется разрушение брадикинина, участвующего в регуляции сосудистого тонуса, свертывания крови и процессов воспаления. Кроме того, под влиянием препаратов происходит уменьшение проницаемости стенки сосудов за счет повышения синтеза вазокортина и понижения образования или активности лизосомальных ферментов (протеаз, гиалуронидазы и др.), гистамина, брадикинина, простагландинов и лейкотриенов.

Препараты ГК повышают плотность и активность β_2 -адренорецепторов в бронхах, которые в свою очередь запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, приводящих к активации глюкокортикоидного рецептора при меньших концентрациях ГК. Помимо этого, происходит увеличение плотности и активности A_2 -аденозиновых рецепторов, через которые также реализуется бронходилатирующее действие.

Таким образом, клинические эффекты ИГК включают снижение выраженности симптомов заболевания, улучшения показателей спирометрии, понижения бронхиальной гиперреактивности, предотвращение обострений и ремоделирования бронхиальной стенки.

Побочные эффекты при использовании ГК зависят от способа доставки препарата. Назначение низких и средних доз ИГК не оказывает значимого влияния на функциональное состояние надпочечников, метаболизм костной ткани, иммунологические показатели, углеводный обмен и функции ЖКТ, т. е. является достаточно безопасным. Современные данные позволяют утверждать, что у взрослых применение ИГК в дозе, не превышающей эквивалентной 400 мкг/сут будесонида, не сопровождается системными побочными эффектами. Среди побочных эффектов ИГК преобладают кандидоз ротовой полости (до 34%), дисфония (5-10%), рефлексорный кашель и бронхоспазм. Для профилактики побочных эффектов ИГК рекомендуется:

- использование спейсера;
- полоскание ротовой полости;
- назначение наименьших эффективных доз;
- у женщин в постменопаузе предусмотреть возможность применения препаратов кальция или витамина D для профилактики остеопороза.

Относительные противопоказания к применению системных глюкокортикоидов

- Сахарный диабет.
- Психические заболевания.
- Эпилепсия.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Выраженный остеопороз.
- Тяжелая артериальная гипертензия.
- Тяжелая сердечная

недостаточность

Побочные эффекты системных глюкокортикоидов

- Миопатии, остеопороз.
- Неустойчивое настроение, психоз.
- Ульцерогенное действие, кровотечения, эзофагиты, диспепсии.
- Задержка полового созревания, дисменорея, стероидный диабет, замедление роста у детей.
- Артериальная гипертензия, задержка натрия и воды, отеки, гипокалиемия.
- Активизация оппортунистических и латентных инфекций.
- Глаукома, задняя субкапсулярная катаракта.
- Гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, кушингоидный синдром, отрицательный азотистый баланс.

Побочный эффект	Глюкокортикоидный препарат					
	кортизон	преднизолон	триамцинолон	метилпреднизолон	дексаметазон	бетаметазон
Увеличение массы тела	+++	++	0	+	+++	+++
Мышечная атрофия	0	0	++++	0	+	0
Подавление функции нейтрофилов	++++	—	—	+	++	—
Артериальная гипертензия	++++	++	+	+	+++	++
Экхимозы	+++	++	++	+	++++	++

Глюкокортикоидный препарат

Побочный эффект	Глюкокортикоидный препарат					
	кортизон	преднизолон	триамцинолон	метилпреднизолон	дексаметазон	бетаметазон
Акне, гипертрихоз	++++	++	+	0	+++	++
Гастроинтестинальные побочные эффекты	++++	++	+	+	++++	++
Кушингоидный синдром	++++	+++	+	+	++++	+++
Нарушения психических функций	++++	+++	+++	+	+++	++

Побочные эффекты обычно обратимы и исчезают после снижения доз или отмены препарата. По показаниям назначают гипотензивные или седативные средства, препараты калия, мочегонные средства. Обострение хронической инфекции предупреждают назначением адекватных доз антибиотиков. Катаболическое действие глюкокортикоидов можно уменьшить анаболическими средствами и препаратами кальция.

При длительной, особенно многолетней, глюкокортикоидной терапии развивается стойкая, но обратимая недостаточность коры надпочечников, которая может приводить в ряде случаев к смерти в связи с неожиданными стрессорными ситуациями (травмы, операции и т. д.). Поэтому даже при умеренной дополнительной нагрузке на надпочечники целесообразно повысить суточную дозу ГК на 1 таблетку (начинать повышение следует за 1 день до увеличения нагрузки, заканчивать - через 1 день после ее прекращения).

Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты (АЛТП) включают блокаторы синтеза лейкотриенов и блокаторы лейкотриеновых рецепторов.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

- Зафирлукаст (Аколат).
- Монтелукаст (Сингуляр).
- Пранлукаст (Онон).

Блокаторы синтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы)

- Зилеутон (Зифло).

Данные клинических исследований показали, что АЛТП обладают слабым и переменным бронхорасширяющим эффектом, но уменьшают выраженность симптомов БА, включая кашель, улучшают функцию легких, снижают активность воспаления в дыхательных путях и частоту обострений БА.

Они могут использоваться как препараты второго ряда для лечения взрослых пациентов с легкой персистирующей БА, а также в монотерапии БА в том случае, если применение ИГК противопоказано или недостаточно эффективно (но в этом их эффект уступает низким дозам ИГК). Кроме того, АЛТП могут быть добавлены в состав комбинированной терапии для потенцирования действия ИГК при среднетяжелой и тяжелой БА. Однако такое добавление менее эффективно, чем присоединение ингаляционного β_2 -АМ длительного действия.

β_2 -адреномиметики

1. Препараты короткого действия:

- Фенотерол (Беротек).
- Сальбутамол (Вентолин).
- Тербуталин (Бриканил).

2. Препараты

пролонгированного действия:

- Формотерол (Форадил).
- Сальметерол (Серевент).
- Индакатерол.

3. Комбинированные

препараты: 3.1. С

глюкокортикоидами:

- Серетид (флутиказона пропионат + сальметерол).

- Симбикорт (будесонид + формотерол). 3.2. С М-

холиноблокаторами:

- Беродуал (ипратропия бромид + фенотерол).

- Комбивент (ипратропия бромид + сальбутамол)

Механизм действия препаратов связан с активацией ими β_2 -адренорецепторов, локализованных в гладких мышцах бронхов, бронхиальных железах, эпителиальных и тучных клетках, базофилах. В результате этого происходит запуск ряда внутриклеточных процессов, приводящих к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов (за счет цАМФ-зависимого снижения уровня внутриклеточного кальция и прямого взаимодействия с калиевыми каналами), увеличению выделения сурфактанта бронхиальными железами, улучшению дренажной функции бронхов и некоторому подавлению секреции медиаторов воспаления. Преобладающим является бронхолитический эффект препаратов. Основные различия среди β_2 -АМ определяются их характером взаимодействия с рецептором и длительностью действия.

Препарат	Действие на β -адренорецепторы		Селективность
	β_1	β_2	
Изопроterenол	1,0	1,0	1,0
Сальбутамол	0,0004	0,55	1375
Фенотерол	0,005	0,6	120
Формотерол	0,05	20,0	400
Сальметерол	0,0001	8,5	85000

Фармакокинетика β_2 -адреномиметиков

При ингаляциях с использованием дозированного аэрозоля непосредственно в легкие поступает от 7 до 50% дозы β_2 -адреностимулятора. Еще 3-6% оказывается в альвеолах, а от 10 до 77% дозы оказывается в орофарингеальной области. Таким образом, учитывая высокую биодоступность β_2 -адреномиметиков, значительная часть дозы поступает в системный кровоток и может вызвать нежелательные эффекты.

Фармакодинамика β_2 -адреномиметиков

Формотерол - полный агонист β_2 -адренорецепторов: после его назначения концентрация цАМФ в клетках увеличивается более чем в 4 раза. Частичные агонисты β_2 -адренорецепторов (сальбутамол, салметерол) увеличивают концентрацию цАМФ только в 2-2,5 раза и уступают полным агонистам по выраженности бронхолитического эффекта. Последнее обстоятельство, впрочем, не имеет существенного клинического значения. Однако в ходе клинических исследований было определено, что полный агонист β_2 -адренорецепторов (формотерол) может быть эффективен у больных, не отвечающих на лечение сальбутамолом.

Свойства препаратов	β_2 -адреномиметики		
	сальбутамол	формотерол	салметерол
Липофильность (Kp_0 , моль-1)	11×5	420×40	12 450×200
Свойства агониста	Частичный	Полный	Частичный
Внутренняя активность в % (активность адреналина принята за 100%)	4,9	20	<2
Интервал между назначением и началом бронхорасширяющего действия, мин	1–3	1–3	30
Продолжительность бронхорасширяющего действия, ч	3–5	12	12

β_2 -адреномиметики с быстрым началом действия (сальбутамол, фенотерол) обладают сравнительно небольшой липофильностью, благодаря чему активно распределяются в интерстициальной жидкости и очень быстро стимулируют рецепторы. Формотерол - препарат с промежуточной липофильностью. Он также хорошо распределяется в интерстициальной жидкости, но при этом значительная часть препарата накапливается между слоями клеточных мембран, образуя депо, которое расходуется по мере уменьшения концентрации внеклеточного формотерола. Это обеспечивает более длительное (12 ч) действие препарата, в отличие от сальбутамола и фенотерола, эффект которых сохраняется на протяжении 3-5 ч.

Наиболее липофильный β_2 -адреномиметик - салметерол, практически отсутствует в интерстициальной жидкости. Поступая в клеточные мембраны и распределяясь вдоль них, салметерол активирует P_2 -адренорецепторы, не выходя за пределы клеток. При этом начало действия препарата замедляется примерно на 30 мин.

Салметерол связывается с β_2 -адренорецептором примерно на 12 ч. Это объясняется тем, что достаточно протяженная молекула препарата прикрепляется к неактивной области рецептора. Будучи плотно связанной с рецептором, молекула салметерола подвижна, благодаря чему она многократно активирует рецептор в те моменты, когда активная салигениновая часть молекулы салметерола оказывается в активной области рецептора.

НЛР. Большинство нежелательных эффектов β_2 -адреностимуляторов определяются взаимодействием β_2 -адренорецепторов миокарда (на долю этих рецепторов приходится до 30%, а у больных с ХСН - до 50% от общего количества β -адренорецепторов) и кровеносных сосудов. Воздействие препаратов этой группы на сердечнососудистую систему заключается в развитии тахикардии и аритмий. Препараты этой группы вызывают удлинение интервала *QT* на ЭКГ и снижают концентрации ионов калия и магния в крови. В условиях гипоксии риск развития нежелательных эффектов при использовании β_2 -адреномиметиков короткого действия существенно увеличивается.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

М-холиноблокаторы - одни из первых средств, которые стали применять для лечения бронхообструктивного синдрома. Из пяти известных в настоящее время подтипов м-холинорецепторов для регуляции тонуса бронхов наибольшее значение имеют:

- m_1 -подтип - рецепторы парасимпатических ганглиев, их активация сопровождается ускорением передачи нервного импульса;
- m_2 -подтип - расположен в парасимпатических постганглионарных волокнах, при активации рецепторов этого подтипа прекращается высвобождение ацетилхолина, таким образом, эти рецепторы осуществляют торможение в парасимпатических нервных волокнах; селективная активация этого подвида холинорецепторов *in vivo* вызывает уменьшение выраженности бронхоспазма, индуцированного повышенной активностью блуждающего нерва на 80%, в то же время блокада m_2 -рецепторов приводит к увеличению бронхоконстрикции в 5-10 раз;
- m_3 -подтип - расположен на поверхности мышечных клеток бронхов. при активации этих рецепторов происходит

Атропин и ипратропия бромид неселективно блокируют все три подтипа м-холинорецепторов в бронхах. При этом путем блокады m_2 -рецепторов эффективность этих средств ниже, чем могла бы быть. Более новый тиотропия бромид отчасти лишен этого недостатка. Он так же, как ипратропия бромид, имеет свойства антагониста всех трех подтипов холинорецепторов. Однако если период полувыведения для связи с m_1 - и m_3 -рецепторами у тиотропия бромида составляет 14,6 ч и 34,7 ч соответственно, то для m_2 -рецепторов эта величина равна всего лишь 3,6 ч. Таким образом, тиотропия бромид обладает временной селективностью по отношению к m_1 - и m_3 -подвидам холинорецепторов. Кроме того, большая продолжительность связи этого препарата с холинорецепторами позволяет принимать его один раз в сутки, что существенно удобнее, чем назначение ипратропия бромида 3-4 раза в день.

По эффективности бронхолитики этой группы существенно уступают β_2 -адреномиметикам. Ответ на применение м-холиноблокаторов зависит от состояния парасимпатического тонуса. У больных с тяжелыми обострениями БА, которые сопровождаются десенситизацией β_2 -адренорецепторов, назначение м-холиноблокаторов дает более выраженный эффект, по сравнению с более легкими больными.

Препараты этой группы можно назвать одними из самых безопасных бронхолитиков. При их приеме больные изредка отмечают сухость во рту, приступы кашля и парадоксальный бронхоспазм.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СТАБИЛИЗАТОРОВ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Стабилизаторы мембран тучных клеток ингибируют высвобождение гистамина, лейкотриена C_4 , простагландина D_2 и других биологически активных веществ из различных клеток, находящихся в просвете бронхиального дерева и в слизистой оболочке бронхов. Благодаря этому они обладают умеренным (по сравнению с глюкокортикоидами) противовоспалительным действием. Длительное непрерывное применение этих средств уменьшает гиперреактивность бронхов, интенсивность и частоту возникновения приступов БА, улучшает бронхиальную проходимость. Препараты этой группы обладают эффективностью только при легких формах БА. При их приеме снижается потребность в назначении бронхорасширяющих препаратов. Терапевтический эффект развивается к концу первой недели приема. Кромоглициевая кислота и недокромил имеют разную химическую структуру, но обладают примерно одинаковой эффективностью. При длительном применении 4 раза в сутки они улучшают течение атопической БА и астмы физического усилия. Эффективность этих препаратов существенно ниже, чем у ингаляционных глюкокортикоидов. Поскольку они плохо проникают через слизистые оболочки, в системном кровотоке их высокие концентрации не создаются, а уровень нежелательных реакций минимален. С другой стороны, терапевтическая ценность этих средств также невелика.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К IGE

IgE - ключевая молекула в патогенезе гиперчувствительности немедленного типа. У большей части больных БА отмечается генетически обусловленная гиперпродукция IgE. Первым из препаратов, влияющих на циркулирующие IgE, стал омализумаб. Он относится к числу гуманизированных моноклональных антител, производимых путем слияния фрагментов мышинных и человеческих антител. Таким образом, аминокислотная последовательность препарата на 95% гомологична человеческим антителам. Препарат избирательно блокирует IgE, образуя различные по строению биологически неактивные комплексы. Уже в первых клинических исследованиях было установлено, что препарат позволяет снизить концентрацию сывороточного IgE в среднем на 90%. Результаты дальнейших исследований свидетельствуют о достоверном уменьшении частоты обострений БА (приблизительно на 50%) и снижении потребности в ингаляционных глюкокортикоидах у больных, принимавших омализумаб. Существуют положительные результаты применения омализумаба при атопическом рините.

Омализумаб назначают для лечения аллергической астмы от среднетяжелой до тяжелой степени у пациентов, невосприимчивых к действию ингаляционных глюкокортикоидов. Препарат доказал свою эффективность при тяжелой БА в целом ряде крупных клинических исследований (в сочетании с ингаляционными глюкокортикоидами). Рекомендуют применение этого препарата в тех случаях, когда контроль над атопической БА не достигается применением высоких доз ингаляционных или таблетированных глюкокортикоидов.

Препарат назначают в виде инъекций, исходя из массы тела больного и концентрации циркулирующего IgE (омализумаб блокирует только циркулирующий в плазме иммуноглобулин).

В ходе клинических исследований препарат хорошо переносился больными. Существуют данные метаанализа по безопасности омализумаба у 1763 пациентов, получавших его от 24 до 52 нед в ходе IIb и III фаз клинических исследований. Серьезные нежелательные явления при приеме омализумаба отмечали только 2,6% больных.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МУКОЛИТИКОВ И ОТХАРКИВАЮЩИХ СРЕДСТВ

Препараты этой группы утратили свое положение в фармакотерапии респираторных заболеваний, но остаются незаменимы при ряде заболеваний, таких, как муковисцидоз и бронхоэктатическая болезнь.

Ацетилцистеин. Эффект препарата связан с наличием в его молекуле свободной сульфгидрильной группы, которая расщепляет дисульфидные связи гликопротеинов слизи. В результате образуются дисульфиды N-ацетилцистеина, имеющие значительно меньшую молекулярную массу, и снижается вязкость мокроты. Длительное применение ацетилцистеина нецелесообразно, так как в целом он подавляет мукоцилиарный транспорт и продукцию секреторного IgA. При назначении ацетилцистеина необходимо обеспечить условия для адекватного удаления мокроты: постуральный дренаж, вибромассаж. При приеме внутрь препарат быстро и хорошо всасывается, в печени расщепляется до своего активного метаболита - цистеина. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-3 ч, период полувыведения препарата короткий - около 1 ч.

Эффект другого муколитика - карбоцистеина связан с активацией сиаловой трансферазы - фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, под влиянием которой замедляется продукция кислых муцинов и уменьшается вязкость мокроты.

Бромгексин оказывает муколитическое (секретолитическое) и отхаркивающее действие, что связано с деполимеризацией и разрушением мукопротеинов и мукополисахаридов, входящих в состав мокроты, кроме того, препарат обладает незначительным противокашлевым действием. Активный метаболит бромгексина - амброксол существенно превосходит его по клинической эффективности. После приема внутрь амброксол быстро и полностью всасывается, но 20-30% препарата подвергается быстрому метаболизму в печени вследствие феномена «первого прохождения» через печень. Продолжительность действия после приема одной дозы составляет 6-12 ч. Препарат подвергается биотрансформации в печени: образуются дибромантраниловая кислота и глюкуроновые конъюгаты.

СРЕДСТВА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИХ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ

Ингаляционный путь введения ЛС при лечении заболеваний дыхательных путей имеет ряд дополнительных преимуществ:

- быстрое начало действия (ЛС поступает непосредственно в область рецепторов);
- высокая эффективность;
- высокий уровень безопасности (системные концентрации ЛС и, как следствие, выраженность НЛР - невелики).

В виде ингаляций наиболее часто назначают бронхолитики (P_2 -адреномиметики и м-холиноблокаторы) и глюкокортикоиды для лечения бронхообструктивных заболеваний - БА, ХОБЛ; муколитики и антибактериальные препараты (например, фузафунгин[®] или гентамицин) для лечения хронических легочных инфекций.

Аэрозольный дозированный ингалятор

Наиболее распространенная в настоящее время форма ингалятора. Позволяет распылять в виде аэрозоля различные ЛС. Его можно применять для доставки препаратов в легкие, носоглотку или полость носа (глюкокортикоиды). Основным недостатком АДИ считают необходимость координировать дыхательный маневр (интенсивный и равномерный вдох) с активацией ингалятора (нажатие пальцами на баллончик). Больного следует проинструктировать о том, что:

- ингаляции с помощью АДИ следует проводить сидя или стоя (но не лежа);
- перед использованием необходимо встряхнуть ингалятор;
- при вдохе губы больного должны плотно обхватить ингалятор;
- после завершения вдоха следует задержать дыхание на 5-10 с для обеспечения лучшей адсорбции аэрозоля.

Правильная техника ингаляций обеспечивает проникновение в бронхи около 15-20% (до 50% при использовании новых пропелентов, не содержащих фреон) дозы препарата, если же возникают ошибки в использовании этого АДИ, доля препарата, попавшего в бронхи, становится еще меньше.

Спейсер

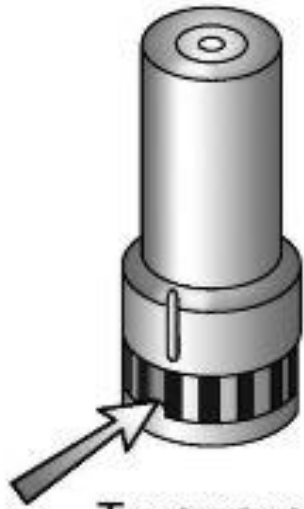
Спейсер представляет собой емкость различного объема. Его применение позволяет, во-первых, аккумулировать ЛС перед его приемом. При этом нет необходимости в координации между вдохом и активизацией ингалятора, во-вторых, очень крупные частицы аэрозоля адсорбируются на поверхности спейсера, благодаря чему не попадают в полость рта и не всасываются в системный кровоток. ЛС с выраженными НЛР (например, глюкокортикоиды) лучше назначать через спейсер.

Применение спейсера позволяет проводить ингаляции у больных с резким ограничением скорости воздушного потока (например, при приступе БА). В последнем случае клиническая эффективность бронхорасширяющих ЛС значительно выше, чем при использовании АДИ. Спейсер с лицевой маской используют для ингаляций у детей.

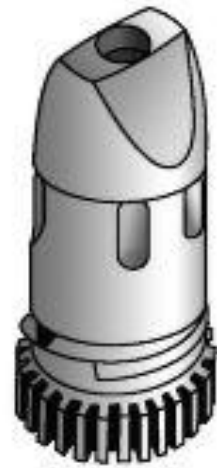
Порошковые ингаляторы

Первые порошковые ингаляторы появились в начале 1970-х годов. Преимуществом этих средств доставки считают: простоту использования (ингалятор не нуждается в активации в процессе вдоха - ЛС в виде порошка пассивно поступает в бронхи с потоком воздуха), отсутствие эффекта «охлаждения» дыхательных путей (связанное с использованием фреона в АДИ). С другой стороны, для активации большинства ПИ необходима высокая скорость вдоха, при низкой скорости уменьшается доля препарата, поступающего в легкие. Тем не менее клинические исследования у больных с БА свидетельствуют о том, что эффективность препаратов, назначаемых с помощью ПИ, примерно равна их эффективности при использовании АДИ.

Ряд ПИ представляют собой устройства многоразового использования (спинхалер, ротахалер, аэролайзер), при их применении больные имеют возможность дополнительно приобретать капсулы с препаратом, что снижает стоимость ингаляций, но требует ухода и «перезарядки» ингалятора. Устройства для одноразового применения проще в использовании, но обходятся дороже (дискус, турбухалер).



Твистхалер



Турбухалер



Дискус (Мультидиск)



Спинхалер



Дискхалер



Ротхалер

Небулайзер

Небулайзер представляет собой стационарное устройство для ингаляций. Ограничение, связанное с применением небулайзера, заключается в первую очередь в необходимости источника электроэнергии (ряд моделей небулайзеров способны работать от автомобильного аккумулятора).

Образование аэрозоля в небулайзере происходит непрерывно и во время выдоха больного часть ЛС теряется. Для предотвращения этого некоторые модели небулайзеров снабжены прерывателем - больной сам регулирует образование аэрозоля. Некоторые модели небулайзеров способны согревать аэрозоль.

Существуют небулайзеры, способные выполнять ингаляции ЛС за небольшие (10-12 мин) промежутки времени, и приборы для длительных (1 ч и более) ингаляций.

Основные достоинства небулайзеров:

- независимость качества ингаляций от дыхательного маневра больного и скорости воздушного потока;
- возможность применения у детей, пожилых, лиц с неврологическими проблемами;
- проведение ингаляций не требует контроля со стороны больного и медицинского персонала;
- возможность введения очень больших доз ЛС;
- возможность применения различных ЛС через одно ингаляционное