

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 ₂ и ПГФ _{2α} | ++ | + | - | - | + |
| ПГЕ ₂ | - | + | - | - | + |
| Тх | ++ | - | + | + | + |
| LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ | +++ | ++ | ++ | + | + |
| LTB ₄ | - | - | - | +++ | ± |
| ФАТ | ++ | + | ++ | +++ | ++ |
| Субстанция Р | ++ | ++ | ++ | ± | - |

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

Бронхиальная астма

Лечение

Бронхолитические средства:

- А) агонисты β_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

β_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

β_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 β_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 β_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 β_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.

Теofilлин

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 теофиллина:

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 | ≤ 500 | 501-1000 | > 1000 |
| Будесонид | ≤ 400 | 401-800 | > 800 |
| Флютиказон | ≤ 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 _{1/2} (ч) | 10 |
| T _{Смакс.} (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.