

Бронхолитики – базисная терапия ХОБЛ

Е.М. Идрисова - профессор кафедры
факультетской терапии СибГМУ,
Главный внештатный клинический
фармаколог Департамента Здравоохранения
Томской области

Применение бронходилататоров - базисная терапия ХОБЛ

Тактика лечения в зависимости от стадии ХОБЛ

0 – 1 стадии:

бронходилататоры короткого действия по потребности

2 – 4 стадии:

**постоянное применение
бронходилататоров
(монотерапия или комбинация)**

Основной диагностический критерий ХОБЛ

Наличие частично необратимой
бронхиальной обструкции –
увеличение $ОФВ_1 < 15\%$

или $200,0$ мл через 30 – 45 мин

после ингаляции симпатомиметика
или холинолитика при
исследовании вентиляционной
функции лёгких

Компоненты бронхиальной обструкции при ХОБЛ

Необратимый - «эмфизематозный» :

- центриацинарная эмфизема
- снижение эластической тяги легочной ткани
- ранний экспираторный коллапс
- деформация и сужение мелких бронхов

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**

Холинергическая иннервация является

доминирующим нейрогенным механизмом

бронхоконстрикции при ХОБЛ

Антихолинэргические препараты –

приоритетное направление

бронхолитической терапии

ХОБЛ

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

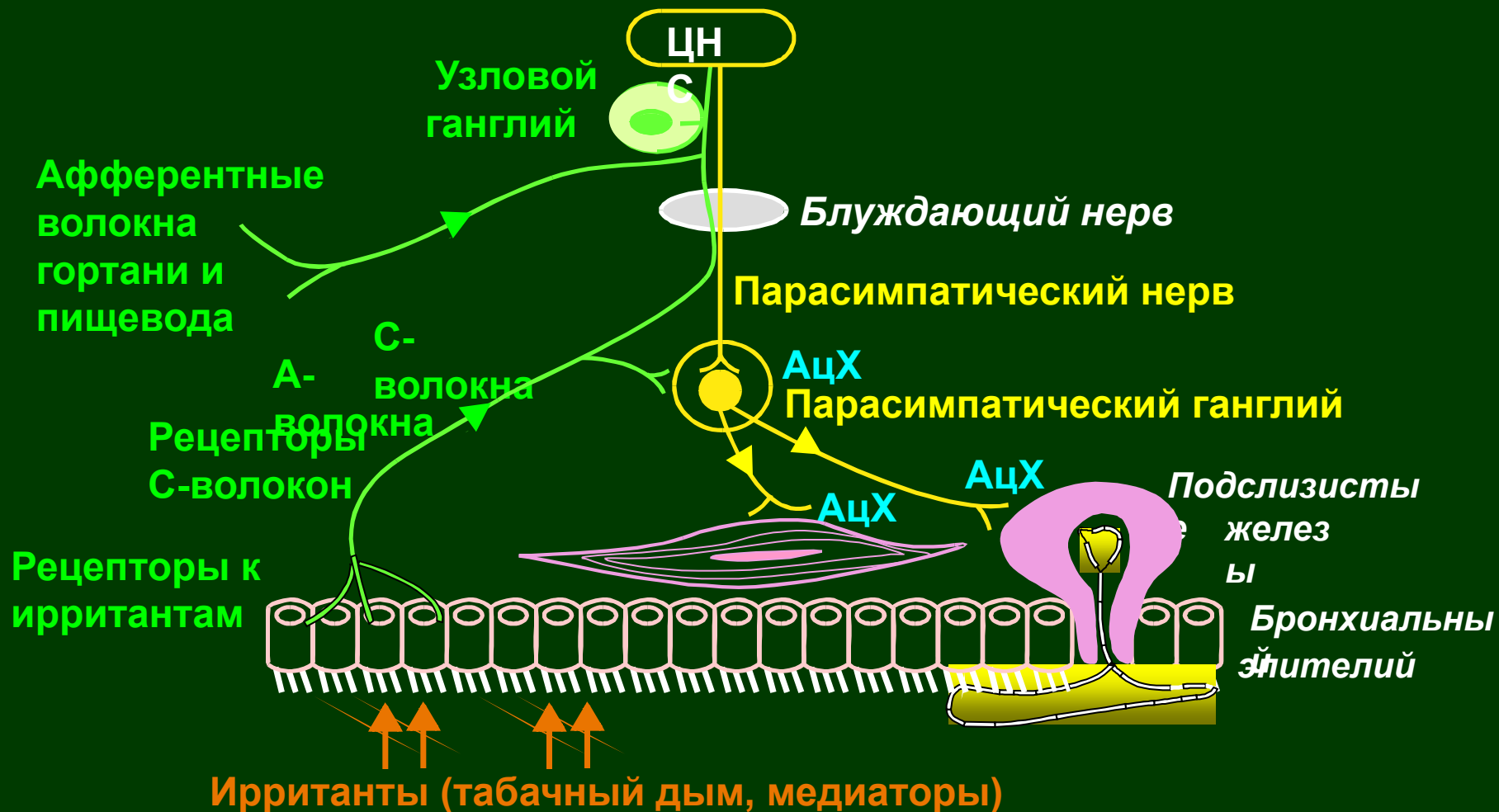
4 стадия ($30\% < \text{ОФВ}_1$):

М – холинолитики + β_2 – агонисты
постоянно,
Метилксантины

Бронходилататоры при стабильной ХОБЛ

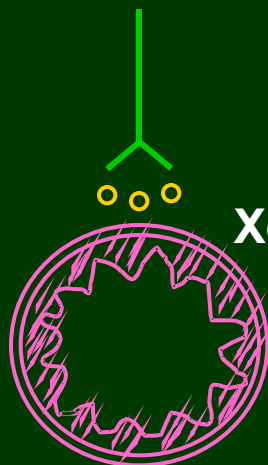
- ▲ Ингаляционные формы препаратов предпочтительны
- ▲ Пролонгированные формы препаратов предпочтительны
- ▲ Выбор между холинолитиками, β_2 – агонистами, теофиллином или их комбинацией осуществляется с учётом индивидуального эффекта, переносимости и доступности

Парасимпатическая нервная система при ХОБЛ



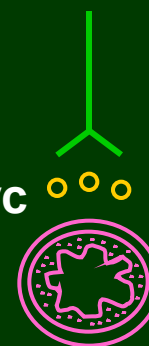
Холинергический тонус в бронхах

Норма

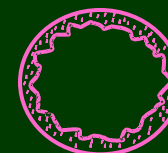
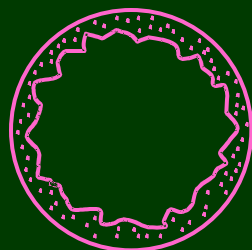


Холинергический тонус

ХОБЛ



Холиноблокаторы



○ Ацетилхолин

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

Barnes PJ
(1999)

**Парасимпатический тонус –
обратимый компонент**

бронхообструкции при ХОБЛ

**Холинолитики более эффективны
для лечения ХОБЛ, чем
 β_2 - агонисты**

Ингаляционные M-холинолитики при ХОБЛ

- ▲ Ипратропиум бромид (Атровент) – 20мкг/d
- ▲ Окситропиум бромид (Оксивент) – 100 мкг/d
- ▲ Тиотропиум бромид (Спирива) - 18 мкг/d

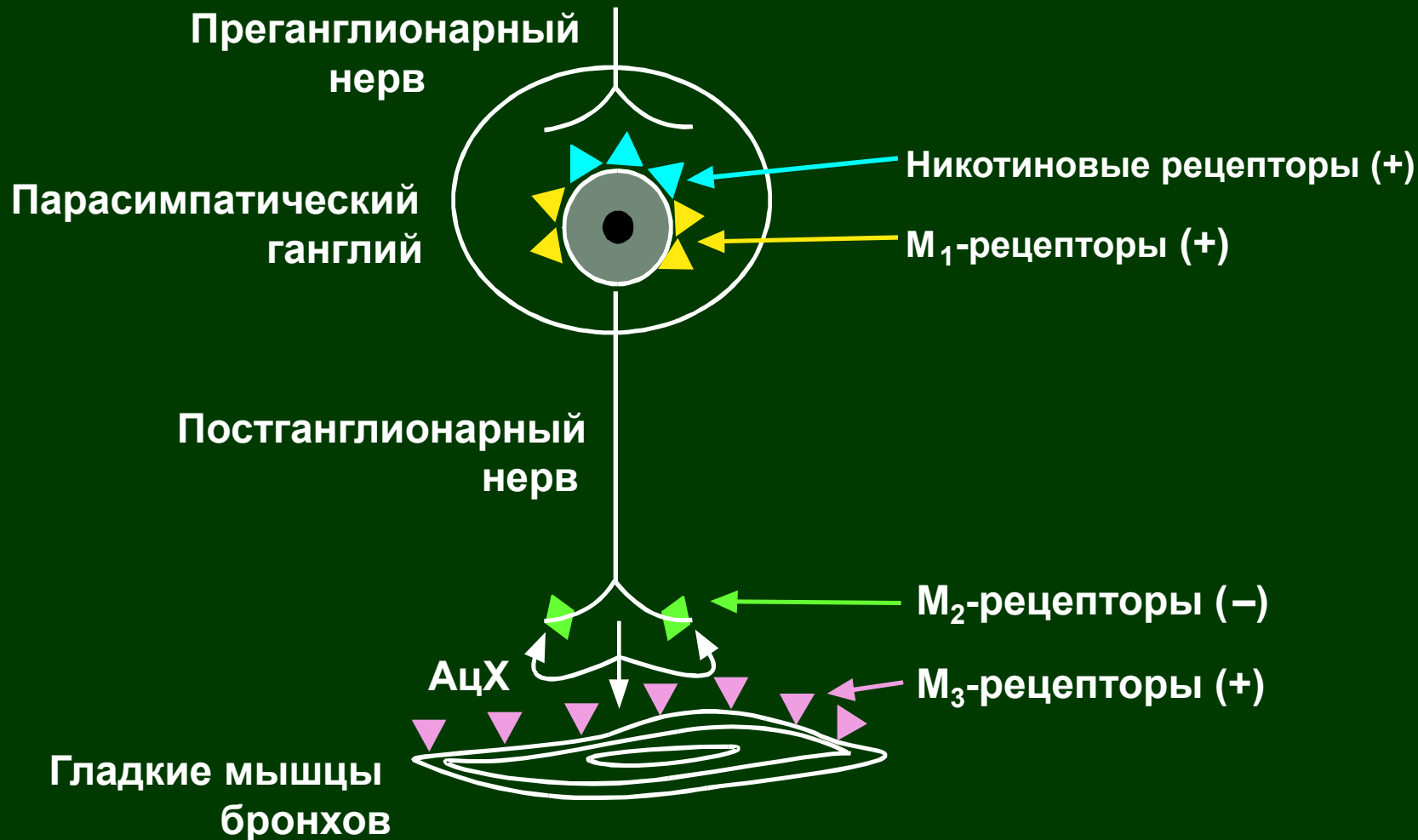
Комбинированные препараты:

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

Антихолинэргические препараты

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

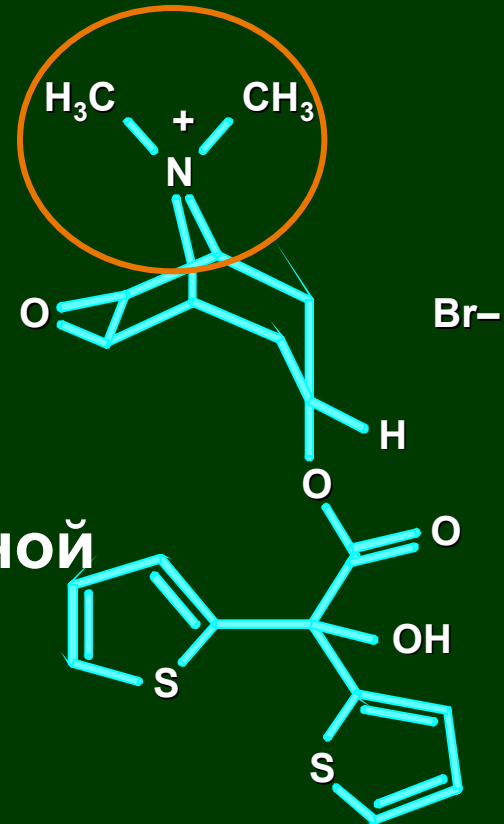
Подтипы мускариновых рецепторов бронхов



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

Тиотропий: Селективность в отношении подтипов мускариновых рецепторов

Человеческие мускариновые рецепторы
in vitro в клетках яичников китайских хомяков

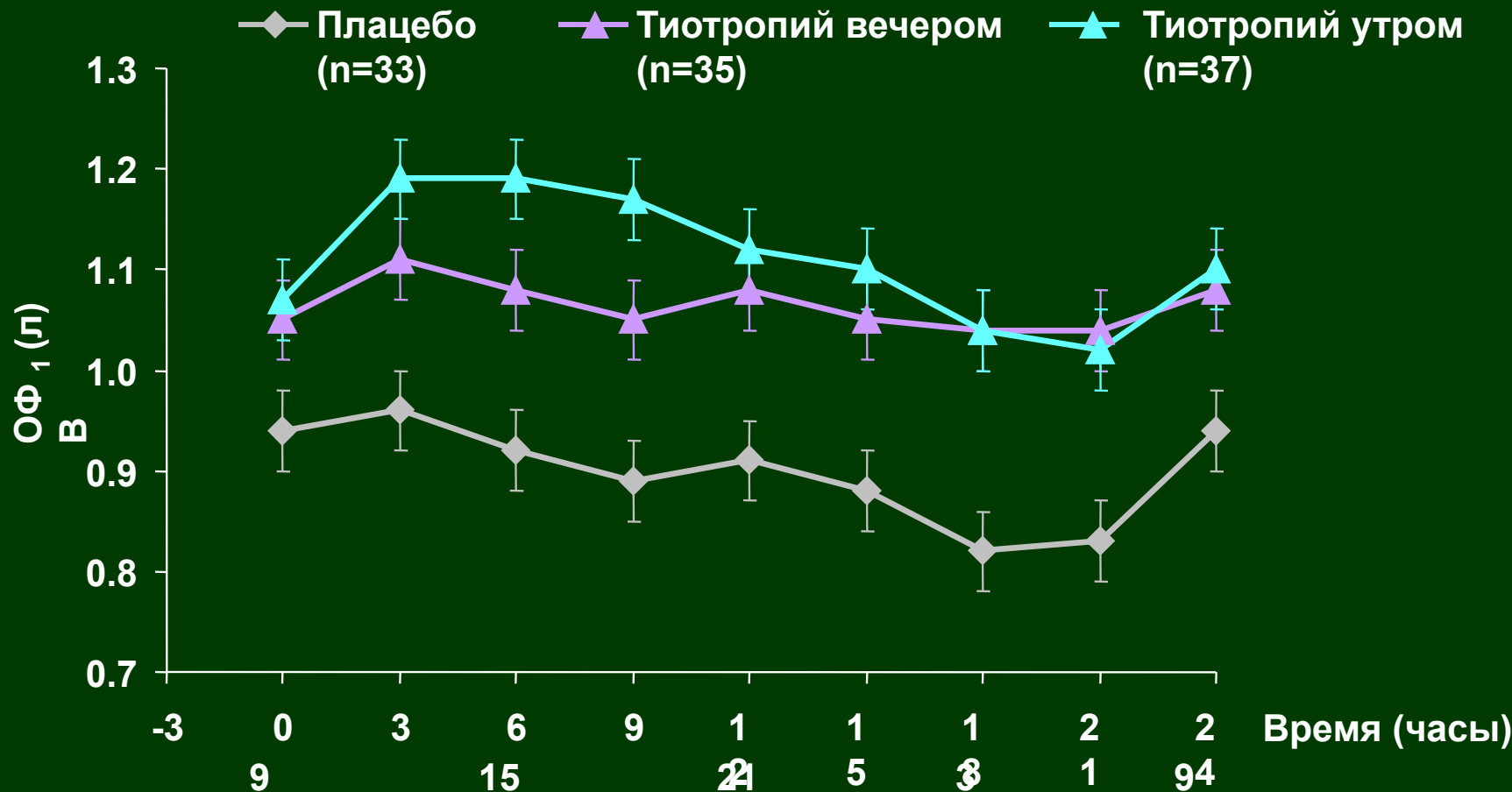
	Период полудиссоциации (часы)		
	M ₁	M ₂	M ₃
Ипратропий	0,11	0,035	0,26
Тиотропий	14,60	3,600	34,70

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

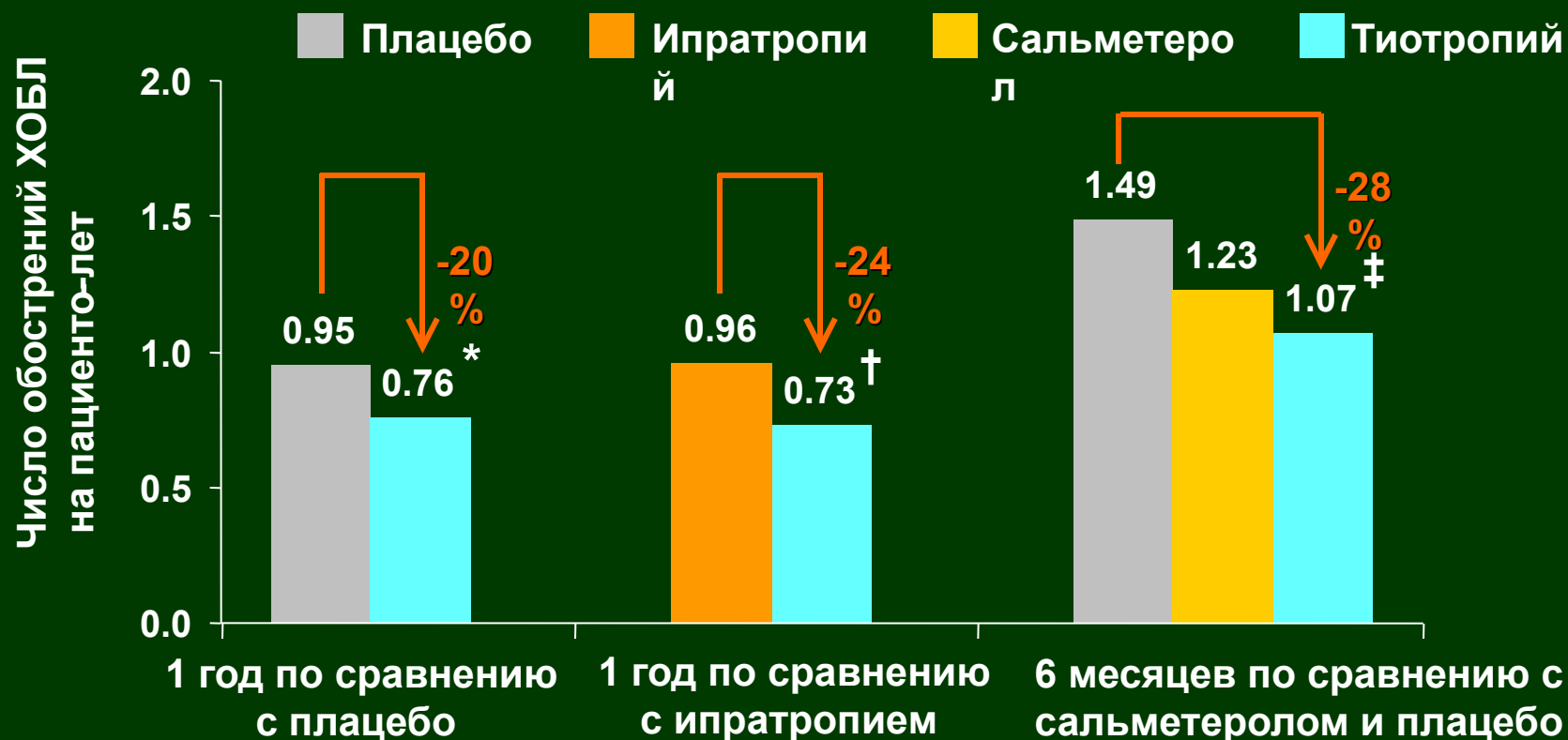
Суточный профиль бронхорасширяющего действия тиотропия в равновесном состоянии



$P < 0,01$ тиотропий утром и вечером по сравнению с плацебо

Calverley P et al. Thorax (2003)

Уменьшение частоты обострений ХОБЛ по данным длительных исследований



Исследования

* $P=0,045$ по сравнению с

† $P=0,006$ по сравнению с ипратропи

‡ $P=0,025$ по сравнению с плацебо

Casaburi R et al. Eur Respir J (2002)

Vincken W et al. Eur Respir J (2002)

Brusasco V et al. Thorax (2003)

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)

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
- Детям : до 18 лет –ТБ, до 6 лет – ИБ

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, Оксис – ПИ 12 мкг/ капс.)

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)

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

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

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 препаратами

Побочные действия β_2 – агонистов

- Тахикардия, ишемия миокарда
- Гипокалиемия: 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

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

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

Побочные действия теофиллинов:

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

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

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
- Ципрофлоксацин

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