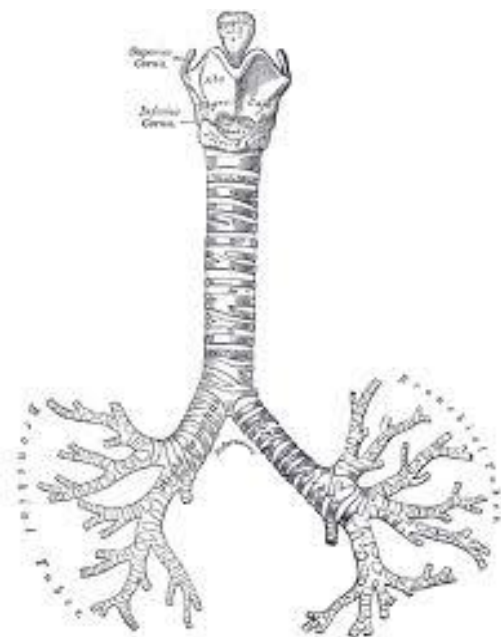


Запорожский государственный медицинский университет



Белай И.М., Разнатовская Е.Н., Грицова Н.А., Резниченко Ю.Г.

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

## БРОНХОЛИТИКОВ

(учебное пособие)



Запорожье – 2014

**Учебное пособие утверждено на заседании ЦМС ЗГМУ Протокол № 5 від 11.2014.**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БРОНХОЛИТИКОВ (учебное пособие) / Белай И.М., Разнатовская Е.Н., Грицова Н.А., Резниченко Ю.Г. – Запорожье: Издат. ЗГМУ, 2014. – 70 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	С.
Вступление	4
1 Историческая справка бронхолитиков	5
2 Классификация бронхолитиков	8
3 Стимуляторы адренорецепторов	9
3.1 Фармакодинамика, фармакокинетика, побочные действия и лекарственное взаимодействие короткодействующих $\beta_2$ -агонистов	10
3.2 Фармакодинамика, фармакокинетика, побочные действия и лекарственное взаимодействие пролонгированных $\beta_2$ -агонистов	19
4 М-холинолитики	28
5 Производные пурина (метилксантины)	37
6 Кромоны (стабилизаторы мембран тучных клеток)	51
7 Комбинированные бронхолитики	60
8 Принципы рационального использования бронхолитиков в пульмонологии и фтизиатрии	65
9 Литература	67

## ВСТУПЛЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) в структуре болезней органов дыхания являются ведущими причинами заболеваемости и смертности. Патофизиологическую основу обеих нозологических форм составляет бронхиальная обструкция, для купирования или коррекции которой требуется назначение бронхолитической терапии.

Бронхолитики – это фармакологическая группа симптоматических лекарств, непосредственно снимающих бронхоспазм, и применяющиеся при лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОЗЛ) и некоторых других заболеваниях. К этой группе не относят препараты, влияющие на причины бронхоспазма, действуя на тонус бронхиальных мышц и различные звенья его регуляции. Тонус бронхиальных мышц формируется балансом констрикторных влияний (через аденозиновые и м-холинорецепторы бронхов) и дилатирующих – главным образом через цАМФ, количество которого в бронхиальных мышцах определяется соотношением его синтеза (стимулируемого возбуждением  $\beta_2$ -адренорецепторов) и распада под влиянием фосфодиэстеразы.

## 1. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА БРОНХОЛИТИКОВ

На протяжении многих тысячелетий при необходимости лечения болезней органов дыхания применялись средства народной медицины. Упоминания об использовании растений семейства пасленовых были найдены еще в древнеегипетских папирусах. Гиппократ рекомендовал людям с болезнями легких применение курений и дымов порошков, приготовленных из высушенных корней и листьев белладонны, дурмана, белены, что сопоставимо в настоящее время с таковым при применении современных бронхолитических средств.

С середины 19-го столетия холиноблокаторы – атропин и платифиллин – становятся «золотым стандартом» в лечении БА. Широкое использование холинолитиков по этому показанию продолжалось до 70-х гг. XX в. Лишь с появлением мощных селективных  $\beta_2$ -агонистов, а также метилксантинов атропин утратил свое значение в лечении больных БА.

В 70-х гг. XX в. были выделены и классифицированы мускариновые рецепторы в дыхательных путях человека ( $M_1$ -,  $M_2$ -,  $M_3$ -рецепторы). Установление важной роли парасимпатической нервной системы в контроле бронхиальной проходимости при БА дало толчок к дальнейшим разработкам антихолинергических лекарственных средств, что привело к созданию нового препарата – ипратропия бромида. Препарат продемонстрировал отчетливый клинический и в ряде случаев бронхолитический эффект у больных ХОБЛ.

Представителем новой генерации антихолинергических препаратов является тиотропия бромид, зарегистрированный в России в 2003 г. Особенности химической структуры препарата объясняют своеобразие его взаимодействия с мускариновыми рецепторами.

В течение многих десятилетий метилксантины применяются при лечении больных БА, хотя механизм их действия длительное время оставался

неясным. В 1859 г. появилось сообщение о том, что чашка крепкого кофе способна купировать приступ БА. В 1888 г. был выделен теofilлин из листьев чая. Длительное время подход к использованию теofilлина был чисто эмпирическим и только после уточнения механизма его действия в конце 1930-х гг. препарат получил широкое распространение.

Однако предсказуемость воздействий на плазменную концентрацию теofilлина позволяет либо избежать их, либо изменить дозу. Было также показано, что при совместном применении теofilлина и сальметерола «сумма» нежелательных явлений сопоставима с частотой нежелательных явлений при монотерапии каждым из этих препаратов.

В настоящее время теofilлин принято относить к препаратам второй очереди (по отношению к холиноблокаторам и  $\beta_2$ -агонистам). Они представляют собой своего рода резерв для тех пациентов, у которых другие направления бронхолитической терапии не позволяют достаточно адекватно контролировать симптомы заболевания.

В настоящее время трудно себе представить терапию БА и ХОБЛ без  $\beta_2$ -агонистов. Однако история применения стимуляторов  $\beta$ -адренорецепторов насчитывает немногим более 100 лет.

Одним из них стал синтезированный в 1940 г. изопротеренол — неселективный  $\beta$ -агонист. Он с успехом применялся в ингаляционной форме, давая возможность больным, страдающим БА, свободно передвигаться — вначале со стеклянным небулайзером, а затем (с 1956 г.) и с дозированным аэрозольным ингалятором. К сожалению, продолжительность действия изопротеренола также не превышала 1,5–2 ч, а частые ингаляции препарата способствовали развитию нежелательных явлений, в частности жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

Последующие исследования фармакологических свойств изопротеренола позволили выявить наличие двух подтипов  $\beta$ -адренорецепторов:  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов, что дало возможность в

скором времени (1970 г.) синтезировать первый селективный  $\beta_2$ -агонист сальбутамол, а несколько позже – фенотерол и тербуталин.

В 1990 г. был синтезирован первый пролонгированный высокоселективный  $\beta_2$ -агонист сальметерол, а несколько позже – формотерол. Продолжительность действия препаратов достигала 12 ч, что позволяло использовать их 2 раза в сутки и надежно предупреждать ночные/предутренние приступы БА.

Комбинация ингаляционного  $\beta_2$ -агониста (короткодействующего или пролонгированного) и холиноблокатора сопровождается улучшением бронхиальной проходимости в большей степени, чем при назначении любого из этих препаратов в рамках монотерапии. В еще большей степени удается оптимизировать вентиляционную функцию легких при одновременном применении  $\beta_2$ -агонистов, холиноблокаторов и теофиллина. Однако согласно распространенному мнению комбинированная терапия должна применяться лишь в случае невозможности добиться оптимального терапевтического эффекта при назначении какого-либо одного класса бронхолитиков.

В соответствии с современными рекомендациями по ведению больных ХОБЛ в случаях неадекватного контроля заболевания следует прибегать к назначению комбинированной терапии, например беродуала (ипратропия бромид + фенотерол). Применение комбинированных препаратов способствует лучшей комплаентности и существенно уменьшает стоимость лечения по сравнению с использованием каждого из препаратов в отдельности.

## 2. КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХОЛИТИКОВ

Современные бронхолитики можно разделить на три группы:

1.  $\beta_2$ -адреномиметики, которые по продолжительности действия могут быть: короткодействующими и пролонгированными, а по способу введения: ингаляционными, парентеральными и пероральными.
2. антихолинергические (м-холинолитики) препараты, которые по продолжительности действия представлены: короткодействующими и пролонгированными формами, а по способу введения только ингаляционными.
3. производные пурина (метилксантины), среди которых по продолжительности действия различают: короткодействующие и пролонгированные теофиллины, а по способу введения: парентеральные и пероральные формы.
4. кромоны (стабилизаторы мембран тучных клеток).



### 3. СТИМУЛЯТОРЫ АДРЕНорецепторов

Селективные стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов:

1. Короткодействующими препаратами являются сальбутамол, тербуталин и фенотерол. Преимущественно назначаются в виде аэрозольных ингаляций и являются наиболее щадящими и высокоэффективными  $\beta_2$ -агонистами при БА. Они могут быть рекомендованы вместо ранее использовавшихся неселективных  $\beta_2$ -агонистов, таких как орципреналин (алупент, астмопент). Предназначены для купирования приступов астмы и назначаются в режиме «по требованию». Фенотерол обладает частичной  $\beta_2$ -селективностью. Характеризуется более мощным, в сравнении с сальбутамолом, бронхолитическим действием, но и большим риском побочных эффектов.
2. Пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты (сальметерол, формотерол и сальтос). С учетом быстрого наступления бронхолитического эффекта после применения форадила (формотерол) (1-3 мин) препарат может оказаться эффективным при купировании имеющегося бронхоспазма.



### **3.1. Фармакодинамика, фармакокинетика, побочные действия и лекарственное взаимодействие короткодействующих $\beta_2$ -агонистов**

Показания: астма и другие состояния, ассоциированные с обратимой обструкцией дыхательных путей.

Противопоказания:

- гипертиреозидизм,
- сердечная недостаточность,
- аритмии,
- удлинение Q-T интервала,
- гипертензия,
- беременность,
- диабет (парентеральное применение).
- Соблюдать осторожность: при совместном использовании с другими симпатомиметиками, при гипоксии; возможность развития гипокалиемии при совместном назначении с теофиллинами, кортикостероидами, диуретиками.

Побочные эффекты:

- ЦНС: часто - тремор конечностей, головокружение, нервное возбуждение, головная боль, подергивания и миоклонусы;
- ССС: тахикардия, сердцебиение, редко (при использовании высоких доз) повышение систолического АД, периферическая вазодилатация, аритмии.
- Прочие: гипокалиемия, гиперчувствительность и (редко) парадоксальный бронхоспазм на предыдущие введения препарата.

#### **Сальбутамол**

1. Дозированный ингалятор (ДИ) - аэрозоль, 100 мкг/доза, в баллончике 200 доз.

2. Порошок для ингаляций. ВЕНТОДИСК (GlaxoWellcome) в ротадисках; ротадиск содержит 8 доз по 200 мкг или 400 мкг сальбутамола; в упаковке 15 ротадисков; устройство для ингаляций - дискхалер; САЛЬБЕН (Пульмомед) Сухая пудра для ингаляции (основание - сальбутамол), помещенная в циклохалер; 200 мкг/доза, в циклохалере 200 доз. (Содержит в качестве носителя 9,8 мг бензоата натрия, обладающего фунгицидным, муколитическим и антисептическим свойством).
3. Раствор для ингаляций в ампулах (небулах) для применения с помощью небулайзера. Небулы содержат 2,5 мг сальбутамола в 2,5 мл; 20 небул в упаковке.

Режим дозирования:

- Взрослые: 100-200 мкг (1-2 вдоха); при сохраняющихся симптомах до 3-4 раз в день. Дети: 100 мкг (1 вдох) до 200 мкг (2 вдоха) при необходимости. Профилактика бронхоспазма, индуцируемого физической нагрузкой - 200 мкг (2 вдоха), дети - 100 мкг (1 вдох).
- Порошок для ингаляций: Взрослые: 200-400 мкг, при сохраняющихся симптомах до 3-4 раз в день. Дети: 200 мкг/доза. Профилактика бронхоспазма, индуцируемого физической нагрузкой - 400 мкг, дети - 200 мкг.
- Ингаляции через небулайзер: Взрослые и дети старше 18 мес.: хронический бронхоспазм, не поддающийся коррекции комбинированной терапией, и обострение астмы тяжелого течения - по 2,5 мг до 4 раз в течение дня (разовая доза может быть увеличена до 5 мг). Для лечения тяжелой обструкции дыхательных путей взрослым можно назначить до 40 мг/сут под строгим медицинским контролем в условиях стационара. Дети до 18 мес.: клиническая эффективность не изучена.

- Таблетированные формы: взрослые: 4 мг (пожилым и чувствительным к препарату пациентам 2 мг) 3-4 раза в день; максимальная разовая доза 8 мг. Дети: до 2 лет - 100 мкг/кг 4 раза в день; 2-6 лет - 1-2 мг 3-4 раза в день; 6-12 лет - 2 мг 3-4 раза в день. Таблетки ВОЛЬМАКС 8мг и САЛЬТОС 7,23мг пролонгированного действия (с контролируемым высвобождением салбутамола) - 2 раза в день.

#### Фармакокинетика

Бронхолитический эффект обусловлен расслаблением гладкой мускулатуры бронхов. Не разрушается легочной катехол-О-метилтрансферазой и поэтому действует длительно. Релаксирует матку, тормозит сократительную активность миометрия, предупреждает преждевременные роды.

При ингаляции 10-20% достигает мелких бронхов и постепенно всасывается, часть дозы после проглатывания абсорбируется из ЖКТ. При использовании таблеток пролонгированного действия хорошо всасывается. Стах составляет 30 нг/мл. Продолжительность циркуляции в крови на терапевтическом уровне составляет 3–9 ч, затем концентрация постепенно снижается. Связывание с белками плазмы — 10%. Проходит через плаценту, проникает в грудное молоко. Подвергается биотрансформации в печени. T<sub>1/2</sub> — 3,8 ч. Выводится независимо от способа введения с мочой и желчью, преимущественно в неизменном виде (90%) или в форме глюкуронида.

Максимальная быстрота действия (снятие бронхоспазма) достигается при ингаляционном пути введения. Бронходилатация наступает уже на 4–5-й минуте, возрастает к 20-й минуте и достигает максимума через 40–60 мин; продолжительность эффекта составляет 4–5 ч. Наиболее выраженный результат получают после ингаляции 2 доз, дальнейшее повышение дозы не приводит к росту бронхиальной проходимости, но увеличивает вероятность развития побочных явлений (тремор, головная боль, головокружение). Положительно влияет на мукоцилиарный клиренс (при хроническом

бронхите увеличивает его на 36%), стимулирует секрецию слизи, активизирует функции мерцательного эпителия. Тормозит выброс медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, в частности анти-IgE-индуцированный выброс гистамина, устраняет антигензависимое подавление мукоцилиарного транспорта и выделение фактора хемотаксиса нейтрофилов. Предупреждает развитие индуцированного аллергеном бронхоспазма. Может вызывать десенситизацию и редукцию числа бета-адренорецепторов, в т.ч. на лимфоцитах. Обладает рядом метаболических эффектов — снижает содержание калия в плазме, влияет на гликогенолиз и выделение инсулина, оказывает гипергликемический (особенно у пациентов с бронхиальной астмой) и липолитический эффект, увеличивает риск развития ацидоза.

#### Побочные действия:

- Со стороны нервной системы и органов чувств: тремор (обычно кистей), беспокойство, напряженность, повышенная возбудимость, головокружение, головная боль, нарушение сна, кратковременные судороги.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): сердцебиение, тахикардия (при беременности — у матери и плода), аритмия, расширение периферических сосудов, снижение дАД или повышение сАД, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, кардиопатия.
- Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, сухость или раздражение в полости рта или глотке, потеря аппетита.
- Прочие: бронхоспазм (парадоксальный или вызванный гиперчувствительностью к сальбутамолу), фарингит, затрудненное мочеиспускание, потливость, увеличение содержания в крови глюкозы, свободных жирных кислот, гипокалиемия (дозозависимая), аллергические реакции в виде эритемы, отека лица, затрудненного

дыхания, развитие физической и психической лекарственной зависимости.

#### Лекарственное взаимодействие

- Увеличивает активность стимуляторов ЦНС, кардиотропность гормонов щитовидной железы.
- Теофиллин и эфедрин потенцируют токсические эффекты.
- Кортикостероиды, ингибиторы синтеза ПГ, трициклические антидепрессанты и блокаторы МАО повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, средства для ингаляционного наркоза и леводопа – тяжелых желудочковых аритмий.
- Снижает эффективность бета-адреноблокаторов (включая офтальмологические формы), антигипертензивных средств, антиангинальный эффект нитратов.
- Повышает вероятность гликозидной интоксикации.

#### Тербуталина сульфат

1. ДИ: аэрозоль, 250 мкг/доза, в баллончике 400 доз
2. Порошок для ингаляций: 500 мкг/доза, 200 доз в турбухалере.

#### Режим дозирования:

- Взрослые: 250-500 мкг (1-2 вдоха), при сохраняющихся симптомах до 3-4 раз в день.
- Порошок для ингаляций: Взрослые и дети старше 12 лет: 500 мкг (1 ингаляция), при сохраняющихся симптомах до 4 раз в день, в тяжелых случаях одна доза может быть увеличена до 3-х ингаляций (не более 12 ингаляций в сутки). Дети 5-12 лет: 500 мкг, при сохраняющихся симптомах до 4 раз в день, в тяжелых случаях разовая доза может быть увеличена до 2-х ингаляций (не более 8 ингаляций в сутки).

- Таблетированные формы (таблетки по 2,5 мг): Взрослые: 2,5 мг 3 раза в день в течение 1-2 недель, затем 5 мг 3 раза в день. Дети: 75 мкг/кг 3 раза в день; 7-15 лет - 2,5 мг 2-3 раза в день.

#### Фармакокинетика

Избирательно возбуждает бета<sub>2</sub>-адренорецепторы, повышает активность аденилатциклазы, стабилизирует цАМФ, снижает концентрацию внутриклеточного кальция и расслабляет гладкую мускулатуру. Релаксирует продольные мышцы бронхов (бронхолитическое действие), снижает вязкость бронхиального секрета, увеличивает подвижность ресничек мерцательного эпителия (улучшает мукоцилиарный Cl). Стабилизирует мембраны тучных клеток (противоаллергический эффект), тормозит высвобождение медиаторов аллергии (серотонина, гистамина и др.). Расслабляет гладкую мускулатуру матки (токолитическое действие).

После ингаляции медленно всасывается из дыхательных путей (большая часть проглатывается и абсорбируется из ЖКТ). При п/к введении Стах достигается через 15-30 мин. Не проникает через ГЭБ, но проходит через плацентарный барьер. Подвергается интенсивной биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов. Экскретируется почками, кишечником, лактирующими молочными железами. T<sub>1/2</sub> составляет 4 ч.

Действие начинается через 30 мин после п/к введения, клинически значимое улучшение функции дыхания наблюдается спустя 60–120 мин, достигает максимума в течении 120–180 мин и продолжается до 4 ч.

#### Побочные действия:

- Беспокойство, бессонница, головная боль, головокружение, тремор, потливость, гиперрефлексия, слабость, мидриаз,
- тахикардия, нарушения ритма, сердцебиение,
- гипер- или гипотония,
- тошнота, изжога, рвота, неприятный привкус во рту,
- атония мочевого пузыря,

- аллергические реакции.

#### Лекарственное взаимодействие

- Увеличивает активность других адреномиметиков, вероятность побочных проявлений антидепрессантов (трициклических и ингибиторов МАО).
- Адреноблокаторы, особенно бета-адренолитики, снижают эффект.

#### **Фенотерола гидробромид (Беротек)**

- Аэрозоль, 100 и 200 мкг/доза, в баллончике 200 доз.
- Раствор для ингаляций 1 мг/мл, 20 мл во флаконе.

#### Режим дозирования:

- Взрослые: 100-200 мкг через аэрозольный ДИ (1-2 вдоха Беротека 100) 1-3 раза в день. Использование Беротека 200 рекомендуется только при персистирующем бронхоспазме, не контролируемом Беротеком 100, не более 400 мкг каждые 6 часов. Максимальная суточная доза - 1,6 мг.
- Детям до 16 лет не рекомендуется. Дети: 6-12 лет - 100 мкг (1 вдох Беротека 100).

#### Фармакокинетика

Избирательно стимулирует бета<sub>2</sub>-адренорецепторы. Расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после назначения фенотерол блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток. Кроме того, при использовании фенотерола в более высоких дозах, отмечалось усиление мукоцилиарного клиренса.

Бета-адренергическое влияние препарата на сердечную деятельность (увеличение силы и ЧСС) обусловлено сосудистым действием фенотерола,



стимуляцией бета2-адренорецепторов сердца, а при использовании доз, превышающих терапевтические, — стимуляцией бета1-адренорецепторов. Тремор является наиболее частым нежелательным эффектом при использовании бета-агонистов.

Препарат уменьшает сократительную активность и тонус миометрия.

В зависимости от метода ингаляции и используемой ингаляционной системы около 10–30% активного вещества, освобождаемого из аэрозольного препарата после ингаляции, достигает нижних дыхательных путей, а остальная часть депонируется в верхних дыхательных путях и проглатывается. В результате некоторое количество ингалируемого фенотерола попадает в ЖКТ. После ингаляции 1 дозы препарата степень всасывания составляет 17% от введенной дозы. Всасывание носит двухфазный характер — 30% фенотерола гидробромида быстро всасывается с  $T_{1/2}$  11 мин, и 70% всасывается медленно с  $T_{1/2}$  120 мин.

После введения внутрь всасывается около 60% фенотерола гидробромида. Время достижения  $C_{max}$  плазмы крови — 2 ч. Связывание с белками плазмы — 40–55%. Метаболизируется в печени. Выводится почками и с желчью в виде неактивных сульфатных конъюгатов.

При парентеральном введении фенотерола гидробромида выводится соответственно трехфазной модели с  $T_{1/2}$  — 0,42 мин, 14,3 мин и 3,2 ч. Биотрансформация фенотерола гидробромида у человека протекает исключительно путем конъюгации с сульфатами преимущественно в стенке кишечника.

Фенотерола гидробромида может проникать в неизменном виде через плацентарный барьер и попадать в грудное молоко.

Побочные действия:

- Со стороны ЦНС: мелкий тремор, нервозность; редко — головная боль, головокружение, нарушение аккомодации; в единичных случаях — изменение психики.

- Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, сердцебиение (особенно у пациентов с отягощающими факторами); редко (при использовании в высоких дозах) — снижение дАД, повышение сАД, аритмия.
- Со стороны респираторной системы: в редких случаях — кашель, местное раздражение; очень редко — парадоксальный бронхоспазм.
- Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота.
- Аллергические реакции: редко — сыпь, ангионевротический отек языка, губ и лица, крапивница.
- Прочие: гипокалиемия, усиление потоотделения, слабость, миалгия, судороги, задержка мочи.

#### Лекарственное взаимодействие

- Бета-адренергические и антихолинергические средства, ксантиновые производные (теофиллин) могут усиливать бронхорасширяющее действие. Одновременное назначение других бета-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (например, теофиллина) может приводить к усилению побочных эффектов.
- Возможно значительное ослабление бронхорасширяющего действия при одновременном назначении бета-адреноблокаторов.
- Одновременное применение с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами усиливает действие Беротека Н.
- Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков (галотан, трихлорэтилен, энфлуран) могут усиливать действие Беротека Н на сердечно-сосудистую систему.
- На фоне применения Беротека Н возможно развитие гипокалиемии, которая может усиливаться при одновременном назначении ксантиновых производных, стероидов и диуретиков. Этому факту

следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей.

- Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

### **3.2. Фармакодинамика, фармакокинетика, побочные действия и лекарственное взаимодействие пролонгированных b2-агонистов**

Показания: обратимая бронхиальная обструкция (включая "ночную" астму и астму «физического усилия») у пациентов, нуждающихся в длительной и регулярной бронходилатационной терапии и получающих адекватные дозы ингаляционных противовоспалительных препаратов (кортикостероиды и/или кромоны) или оральные кортикостероиды. Важно объяснить больным, что эти препараты не предназначены для купирования острых приступов удушья, а назначаются для их профилактики, в качестве длительного контроля над симптомами БА.

Побочные эффекты:

- нарушение вкуса, тошнота, бессонница;
- возможно развитие парадоксального бронхоспазма у больных с тяжелой астмой.

#### **Сальметерол (Серевент)**

- Аэрозоль, 25 мкг/доза. В баллончике 60 или 120 доз.
- Порошок для ингаляций: (сальметерола ксинафоат) в ротадисках; ротадиск содержит 4 дозы; 50 мкг/доза; в упаковке 15 ротадисков; устройство для ингаляций - дискхалер.

Режим дозирования:

- Взрослые: 50 мкг (содержимое 1 ячейки блистера или 2 ингаляции аэрозоля) 2 раза в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы до 100 мкг 2 раза/сут (с осторожностью).
- Дети в возрасте старше 4 лет: По 25-50 мкг 2 раза в сутки.

#### Фармакодинамика.

Сальметерол является селективным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов продолжительного действия (12 ч). Молекула сальметерола имеет длинную боковую цепь, которая связывается с внешним участком рецептора. Благодаря этим фармакологическим свойствам сальметерол более эффективен для предупреждения гистамин-индуцированного бронхоспазма и вызывает более длительную (не менее 12 ч) бронходилатацию по сравнению с обычными агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия.

Исследования *in vitro* показали, что у человека сальметерол эффективно и длительно ингибирует высвобождение в тканях лёгких медиаторов тучных клеток, таких как гистамин, лейкотриены и простагландин D<sub>2</sub>. У человека сальметерол подавляет раннюю и позднюю стадию реакции на вдыхаемые аллергены; после введения одной дозы подавление поздней стадии длится до 30 ч, когда бронхорасширяющий эффект уже отсутствует. Однократное введение сальметерола уменьшает гиперреактивность бронхов. Эти данные свидетельствуют о том, что сальметерол помимо свойств бронходилататора обладает дополнительным действием, клиническая значимость которого окончательно не установлена. Этот механизм действия отличается от противовоспалительного эффекта глюкокортикостероидов (ГКС).

Сальметерол действует как агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов в отношении обратимого компонента ХОБЛ.

Действие сальметерола характеризуется уменьшением симптомов заболевания и повышением качества жизни пациентов.

In vitro у человека сальметерол повышает частоту движения ресничек эпителиальных клеток бронхиального дерева, а также уменьшает токсическое действие Pseudomonas на эпителий бронхов у пациентов с муковисцидозом.

#### Фармакокинетика

Сальметерол оказывает местное действие в бронхах, поэтому его терапевтический эффект не зависит от концентрации в плазме. Данные по фармакокинетике сальметерола ограничены, так как технически трудно определить очень низкие концентрации препарата в плазме (200 пг/мл и менее) после его ингаляционного введения в терапевтических дозах. При регулярном применении ингаляционного сальметерола ксинафоата в системном кровотоке определяется гидроксинафтовая кислота в концентрациях до 100 нг/мл. Эти концентрации приблизительно в 1000 раз ниже стационарных концентраций, выявленных во время токсикологических исследований, и не вызывали неблагоприятных эффектов при длительной (более 12 месяцев) терапии пациентов с обструкцией дыхательных путей.

#### Побочные действия:

- У некоторых пациентов отмечались побочные реакции, характерные для агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов, такие как тремор, ощущение сердцебиения и головная боль. Эти эффекты были преходящими или их выраженность уменьшалась на фоне регулярной терапии Серевентом.
- У пациентов с предрасположенностью к развитию аритмий могут отмечаться нарушения сердечного ритма, включая мерцательную аритмию, суправентрикулярную тахикардию и экстрасистолию. У некоторых пациентов возможно появление тахикардии.
- Имеются сообщения об артралгиях и реакциях гиперчувствительности, включая сыпь, отеки и ангионевротический отёк.
- В единичных случаях отмечались мышечные судороги.

- Ингаляционные препараты могут вызывать парадоксальный бронхоспазм. Парадоксальный бронхоспазм необходимо немедленно купировать с помощью быстродействующего ингаляционного бронходилататора. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма следует сразу же прекратить применение Серевента, оценить состояние пациента, провести необходимое обследование и при необходимости назначить терапию другими лекарственными препаратами.

#### Лекарственное взаимодействие

- У пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей, принимающих Серевент, следует избегать назначения как неселективных (пропранолол), так и селективных (атенолол) блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, за исключением случаев, когда есть убедительные основания для их применения.

#### Формотерол

- Порошок для ингаляций в капсулах, 12 мкг формотерола фумарата в 1 капсуле, в упаковке 30 шт. Упаковка в комплекте с аэролайзером.

#### Режим дозирования:

- Взрослые: 4,5-9 мкг - 1 или 2 раза в день. Дозу можно вводить утром и/или на ночь. В некоторых случаях пациенты могут принимать 18 мкг 1 или 2 раза в день. Максимальная суточная доза - 36 мкг.
- Дети 6 лет, и старше: 4,5-9 мкг 1 или 2 раза в день.

#### Фармакокинетика

Фармакокинетика формотерола фумарата изучалась на здоровых добровольцах, применявших его в дозах, превышающих рекомендуемые, и на пациентах с ХОБЛ, получавших формотерола фумарат в терапевтических и превышающих их дозах. Выведение формотерола с мочой в неизменном виде использовалось как непрямой показатель системной экспозиции.

Распределение формотерола из плазмы крови соответствовало почечной экскреции, а  $T_{1/2}$  распределения и выведения были схожими. После однократной ингаляции у 12 здоровых добровольцев 120 мкг формотерола fumarата он быстро абсорбировался в плазму, достигая  $C_{max}$  (92 нг/мл) в течение 5 мин. У пациентов с ХОБЛ, получавших формотерола fumarат в дозе 12 или 24 мкг два раза в сутки в течение 12 нед, его средняя плазменная концентрация колебалась в пределах 4,0–8,8 нг/мл и 8,0–17,3 нг/мл соответственно через 10 мин, 2 и 6 ч после ингаляции. После ингаляции 12–96 мкг формотерола fumarата 10 здоровыми добровольцами экскреция с мочой R,R- и S,S-энантиомеров формотерола увеличивалась пропорционально дозе, т.о., абсорбция формотерола fumarата после ингаляции носит линейный характер в рассмотренном диапазоне доз.

В исследовании у больных бронхиальной астмой, получавших по 12 и 24 мкг формотерола fumarата ингаляционно дважды в сутки в течение 4 или 12 нед, индекс кумуляции, оцениваемый по экскреции неизмененного препарата с мочой, колебался в пределах 1,63–2,08 в сравнении с первоначальной дозой. Для пациентов с ХОБЛ, применявших формотерола fumarат по 12 и 24 мкг два раза в сутки в течение 12 нед, индекс кумуляции, рассчитанный по экскреции неизмененного препарата с мочой, составил 1,19–1,38. Это подтверждает некоторое накопление формотерола fumarата в плазме при многократном приеме.

Количество формотерола fumarата, выводимое на фоне равновесной концентрации, было практически равным предсказанному на основании фармакокинетики после однократного приема. Предположительно, большая часть формотерола fumarата (аналогично другим ингалируемым ЛС) будет проглатываться и затем всасываться из ЖКТ. Связывание *in vitro* с белками плазмы составляет 61–64% при концентрации 0,1–100 нг/мл, с альбумином — 31–38% при концентрации в плазме 5–500 нг/мл (данные плазменные концентрации превышают таковую после ингаляции 120 мг формотерола

фумарата). Формотерола фумарат метаболизируется главным образом путем прямого глюкуронидирования по фенольной или алифатической гидроксильной группе и О-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуронидом по любой фенольной гидроксильной группе. Другой путь биотрансформации включает сульфатирование и деформилирование, сопровождающееся сульфатированием. Преимущественным путем является прямая конъюгация по фенольной гидроксильной группе, вторым по значимости путем — О-деметилирование, сопровождающееся конъюгацией по фенольной 2'-гидроксильной группе. В О-деметилировании формотерола фумарата участвуют четыре изофермента цитохрома Р450 (СУР2D6, СУР2С19, СУР2С9 и СУР2А6). В терапевтических концентрациях формотерол не ингибирует ферменты цитохрома Р450.

У некоторых пациентов может встречаться недостаточная функциональная активность одного или обоих изоферментов СУР2D6 и СУР2С19. Однако может ли недостаточность одного или обоих изоферментов приводить к увеличению системной экспозиции или развитию системных побочных эффектов, неизвестно (адекватных исследований не проводилось). После приема внутрь 80 мкг радиоактивно-меченого формотерола фумарата двумя здоровыми добровольцами 59–62% выводилось с мочой и 32–34% — с фекалиями в течение 104 ч; почечный клиренс формотерола фумарата у них составил около 150 мл/мин. У 16 пациентов с бронхиальной астмой, получавших ингаляционно 12 мкг или 24 мкг формотерола фумарата, около 10% препарата выводилось с мочой в неизмененном виде и 15–18% — в виде конъюгатов.

У 18 пациентов с ХОБЛ, получавших формотерола фумарат в таких же дозах, эти показатели составили 7% и 6–9% соответственно. После однократной ингаляции 120 мкг формотерола фумарата у 12 здоровых добровольцев терминальный  $T_{1/2}$  (на основании измерений плазменных концентраций) составил 10 ч. При расчете по уровню почечной экскреции



терминальный  $T_{1/2}$  для R,R- и S,S-энантиомеров формотерола фумарата составил 13,9 и 12,3 ч соответственно. После однократной ингаляции 12–120 мкг формотерола фумарата здоровыми добровольцами, однократного и повторного приема формотерола фумарата в дозе 12 мкг или 24 мкг пациентами с бронхиальной астмой доля R,R- и S,S-энантиомеров неизмененного вещества, обнаруживаемого в моче, составила 40% и 60% соответственно (соотношение двух энантиомеров остается постоянным в исследованном диапазоне доз и отсутствуют свидетельства накопления одного из них относительно другого при повторных приемах).

После коррекции по массе тела не выявлено значимых различий фармакокинетических показателей в зависимости от пола. В клинических испытаниях формотерола фумарат получали пациенты пожилого возраста с бронхиальной астмой (318 человек в возрасте 65 лет и старше, 39 человек — 75 лет и старше) и ХОБЛ (395 и 62 человека в возрасте 65 лет и старше и 75 лет и старше соответственно). Выраженных различий в безопасности и эффективности формотерола фумарата у людей пожилого и более молодого возраста выявлено не было; инфекции дыхательных путей с несколько большей частотой отмечались у пациентов в возрасте 75 лет и старше, но их связь с приемом формотерола фумарата не была установлена

. У детей 5–12 лет с бронхиальной астмой, получавших ингаляции формотерола фумарата в дозе 12 мкг или 24 мкг дважды в сутки в течение 12 нед, индекс кумуляции, рассчитанный по почечной экскреции неизмененного формотерола фумарата, колебался в пределах 1,18–1,84 (у взрослых — 1,63–2,08). В моче у детей обнаруживалось около 6% формотерола фумарата в неизмененном виде и 6,5–9% — в виде конъюгатов. Фармакокинетика формотерола фумарата у людей с поражением печени или почек и у пациентов пожилого возраста не исследовалась.

Побочные действия формотерола фумарата схожи с побочным действием других селективных бета<sub>2</sub>-адреномиметиков и включают

стенокардию, артериальную гипо- или гипертензию, тахикардию, аритмию, нервозность, головную боль, тремор, сухость во рту, сердцебиение, головокружение, судороги, тошноту, утомляемость, слабость, гипокалиемию, гипергликемию, метаболический ацидоз и бессонницу.

- Со стороны нервной системы и органов чувств: тремор 1,9% (0,4%), головокружение 1,6% (1,5%), бессонница 1,5% (0,8%).
- Со стороны респираторной системы: бронхит 4,6% (4,3%), инфекции органов грудной клетки 2,7% (0,4%), диспноэ 2,1% (1,7%), тонзиллит 1,2% (0,7%), дисфония 1,0% (0,9%).
- Прочие: вирусные инфекции 17,2% (17,1%), боль в груди 1,9% (1,3%), сыпь 1,1% (0,7%).
- Три побочных эффекта – тремор, головокружение и дисфония – оказались дозозависимыми (исследовались дозы 6, 12 и 24 мкг при приеме дважды в сутки).

#### Лекарственное взаимодействие

Другие адренергические средства на фоне приема формотерола следует использовать с осторожностью, поскольку существует риск потенцирования предсказуемых симпатомиметических эффектов формотерола. При одновременном приеме производных ксантина, стероидов или диуретиков может усиливаться гипокалиемический эффект агонистов адренергических рецепторов. Изменения на ЭКГ и/или гипокалиемия, обусловленные некалийсберегающими диуретиками, такими как петлевые или тиазидные диуретики, могут внезапно усугубляться бета-адреномиметиками, особенно при превышении дозы последних (несмотря на то что клиническая значимость этих эффектов неясна, требуется осторожность при одновременном назначении препаратов данных групп). Формотерол, как и другие бета2-агонисты, должен с особым вниманием назначаться при одновременном приеме ингибиторов МАО, трициклических антидепрессантов или других лекарственных средств, способных удлинять

интервал QTc, поскольку это может потенцировать эффект адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему (повышается риск развития желудочковых аритмий). Формотерол и бета-адреноблокаторы могут взаимно подавлять эффекты друг друга при одновременном назначении. Бета-адреноблокаторы могут не только препятствовать фармакологическому действию бета-агонистов, но и способны вызывать тяжелый бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой.

#### 4. М-ХОЛИНОЛИТИКИ

Препараты блокируют действие ацетилхолина на М-холинергические рецепторы, которые представлены преимущественно в крупных воздухоносных путях. Соответственно, эффект препаратов более выражен при бронхитах, чем при астме, которая характеризуется преимущественным вовлечением периферических бронхов. В связи с этим традиционно признаны как более эффективные в лечении бронхоконстрикции, связанной с хроническим бронхитом у пациентов, не отвечающих на терапию  $\beta_2$ -агонистами.

Наряду с расслаблением мускулатуры бронхов, холинолитические препараты оказывают ряд эффектов, затрудняющих их применение: вызывают сухость слизистых оболочек носоглотки и верхних дыхательных путей, снижают секрецию бронхиальных желез и подвижность ресничек эпителия, то есть угнетают эвакуаторную функцию бронхов, увеличивают число сердцебиений, стимулируют расширение зрачка, покраснение кожи.

Общие показания для преимущественного применения холинолитиков при БА:

- являются средством выбора при преобладании признаков бронхита, служащего клиническим эквивалентом астмы, в первую очередь, у пожилых людей, в т.ч. «поздняя астма» (важно использовать препараты совместно с муколитическими и отхаркивающими средствами);
- при «кашлевой астме» (кашель как эквивалент приступа астмы), при бронхиальной обструкции, провоцируемой физической нагрузкой, холодом, вдыханием пыли, газов;
- при бронхообструктивном синдроме с выраженной бронхореей («влажная астма»);

- у больных БА с противопоказаниями к назначению  $\beta_2$ -адреностимуляторов; холинолитики более эффективны для профилактики, чем для «снятия» уже развившегося бронхоспазма;
- при психогенной астме и особенностях гормонального фона (предменструальная астма, сочетание астмы с тиреотоксикозом) применение комплекса холинолитических и успокаивающих средств имеет преимущество по сравнению с  $\beta$ -адреномиметиками;
- как антидот при ошибочном назначении больному  $\beta$ -блокаторов (при этом  $\beta$ -адреномиметики действуют на уже заблокированные рецепторы и поэтому не снимают спазм).
- После ингаляции ипратропиума бромида достигается максимальный эффект через 30-60 мин. Продолжительность действия от 3 до 6 часов. Окситропиума бромид имеет схожие характеристики. Представляется перспективным введение в практику нового препарата этой группы - тиотропиума, обладающего пролонгированным действием.

#### Показания:

- обратимая бронхиальная обструкция, частично обратимая при хроническом бронхите.

Предостережения: глаукома, гипертрофия предстательной железы, беременность.

#### Побочные эффекты:

- сухость во рту,
- редко – задержка мочи.

### **Ипратропиума бромид (атровент)**

#### Фармакодинамика

Ипратропиума бромид (ИБ) обратимо блокирует М-холинорецепторы в органах-мишенях, которыми при ингаляционном пути введения препарата являются гладкие мышцы бронхов и железистый аппарат ЛОР – органов и

БЛС. В результате достигается бронхолитический эффект и снижается секреция желез слизистой оболочки носа и бронхов. Клинически важно, что при этом МЦК не страдает. Особенно значительно бронхиальная проходимость улучшается при длительном назначении ИБ. Длительное применение препарата снижает количество обострений ХОБЛ, улучшает газообмен и качество сна у таких больных. У ЛПВ чувствительность к ИБ не снижается. К препарату не возникает тахифилаксии. Препарат не оказывает кардиотоксического действия и не вызывает вазодилатации. При недостаточной эффективности целесообразно сочетание с БДА и метилксантинами.

#### Фармакокинетика

Бронхолитическое действие ИБ развивается относительно медленно, но, достигает максимума через 30 - 60 мин после ингаляции и продолжается 5 - 8 ч. Блокирует м-холинорецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева. Имея структурное сходство с молекулой ацетилхолина, является его конкурентным антагонистом. Как производное четвертичного азота мало растворим в жирах и плохо диффундирует через биологические мембраны. Имеет низкую биодоступность — для развития тахикардии (системный эффект) необходимо вдыхание около 500 доз; лишь 10% достигает мелких бронхиол и альвеол, а остальное оседает в глотке или полости рта и проглатывается. В ЖКТ практически не абсорбируется и экскретируется с фекалиями. Всосавшаяся часть (небольшая) метаболизируется в восемь неактивных или слабо активных антихолинергических метаболитов (выводятся с мочой). Бронходилатирующий эффект развивается через 5–10 мин после ингаляции и продолжается в течение 5–6 ч. Расширяет преимущественно крупные и средние бронхи, снижает секрецию бронхиальной слизи.

#### Показания к назначению:

- Базисная терапия ХОБ и ХОБЛ.
- Симптоматическая терапия БА (при противопоказаниях к применению БДА и метилксантинов или их непереносимости, а также для потенцирования терапевтических эффектов).
- Функциональные пробы на обратимость бронхиальной обструкции.

Режим дозирования: взрослым по 2 дозы 3-4 раза в сутки.

Побочные эффекты: возможны: кашель, сухость во рту, боль в горле.

Противопоказания: повышенная чувствительность к атропиноподобным веществам и пищевым продуктам, содержащим соевые бобы и арахис.

Особые указания: ИБ следует с осторожностью применять у больных с закрытоугольной глаукомой и аденомой предстательной железы.

#### Побочные действия:

- Наиболее частые нежелательные эффекты: головная боль, тошнота, сухость во рту.
- Эффекты, связанные с антихолинергическим действием: тахикардия, сердцебиение, нарушение аккомодации, уменьшение секреции потовых желез, нарушение моторики ЖКТ, задержка мочи (у пациентов с обструктивным поражением мочевыводящих путей повышается риск развития задержки мочи).
- Со стороны респираторной системы: иногда — кашель, реже — парадоксальный бронхоспазм.
- Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, отек ротоглотки, анафилаксия).
- Имеются отдельные сообщения о возникновении осложнений со стороны глаз (расширение зрачка, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, боль в глазу) при попадании

аэрозоля ипратропия бромид (или комбинированного с бета2-агонистами аэрозоля ипратропия бромид) в глаза.

#### Лекарственное взаимодействие

- Усиливает бронхолитический эффект бета-адреномиметиков и производных ксантина (теофиллин).
- Антихолинергический эффект усиливается холинолитическими противопаркинсоническими ЛС, хинидином, трициклическими антидепрессантами.
- При одновременном применении с другими антихолинергическими ЛС – аддитивное действие.

#### **Тиопропия бромид (спирива)**

Тиопропия бромид (ТБ) - М-холинолитик. Особенностью препарата является высокое сродство к М<sub>3</sub>-холинорецепторам и медленная диссоциация образующегося комплекса препарат-рецептор, благодаря чему выраженный бронхолитический эффект ТБ продолжается не менее 24 часов. Причем бронходилатация, возникающая после ингаляций ТБ является практически местным эффектом. В терапевтических дозах ТБ не оказывает системного холинолитического действия, а следовательно, соответствующих побочных эффектов. Выраженный бронхолитический эффект достигается на третий день лечения. При применении в течение 1 года появления толерантности не отмечается. На протяжении всего периода лечения значительно улучшается качество жизни больных. Возможно применение ТБ с БДА, метилксантинами, ИГК.

#### Фармакокинетика

Бронходилатирующее средство, блокирует м-холинорецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева. Обладает одинаковым сродством к различным подтипам мускариновых рецепторов от М1 до М5. Результатом ингибирования М3-рецепторов в дыхательных путях является расслабление



гладкой мускулатуры. При ингаляционном способе введения тиотропиум оказывает избирательный эффект, при этом в терапевтических дозах не вызывает системных антихолинергических побочных эффектов. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется не менее 24 ч, что связано с медленной диссоциацией от М3-рецепторов. Высвобождение от М2-рецепторов происходит быстрее, чем от М3. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с ХОБЛ. Значительно улучшает функцию легких (ФЖЕЛ) спустя 30 мин после однократной дозы, увеличивает утреннюю и вечернюю пиковую скорость выдоха. Фармакодинамическое равновесие достигается в течение 1 нед, а выраженный бронходилатирующий эффект наблюдается на 3 сут.

Тиотропия бромид - четвертичное производное аммония, умеренно растворимое в воде. Тиотропия бромид выпускается в виде раствора для ингаляций, который применяется с помощью ингалятора Респимат®. Приблизительно 40% от величины ингаляционной дозы осаждаются в легких, остальное количество поступает в ЖКТ. Некоторые фармакокинетические данные, описанные ниже, были получены при использовании доз, превышающих рекомендуемые для лечения.

После ингаляции раствора молодыми здоровыми добровольцами установлено, что в системную циркуляцию поступает около 33% от величины ингаляционной дозы. Прием пищи не влияет на всасывание тиотропия бромида, в связи с тем, что он плохо всасывается из ЖКТ. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 2-3%. Стах в плазме наблюдается через 5 мин после ингаляции.

Связывание препарата с белками плазмы составляет 72%; Vd - 32 л/кг. На стадии динамического равновесия пиковая концентрация тиотропия бромида в плазме у пациентов с ХОБЛ составляет 10.5-11.7 пг/мл через 10 мин после применения препарата в дозе 5 мкг с помощью ингалятора

Респимат®. На стадии динамического равновесия наименьшая концентрация в плазме составила 1.49-1.68 пг/мл. Исследования показали, что тиотропия бромид не проникает через ГЭБ.

Степень биотрансформации незначительна. Это подтверждается тем, что после в/в введения препарата молодым здоровым добровольцам в моче обнаруживается 74% субстанции тиотропия бромида в неизменном виде. Тиотропия бромид является эфиром, который расщепляется на этанол-N-метилскопин, и дитиенилгликолиевую кислоту; эти соединения не связываются с мускариновыми рецепторами.

В исследованиях *in vitro* показано, что некоторая часть препарата (< 20% от дозы после в/в введения) метаболизируется путем окисления цитохромом P450 с последующей конъюгацией с глутатионом и образованием различных метаболитов. Данный механизм может тормозиться ингибиторами изоферментов CYP 2D6 и 3A4 (хинидин, кетоконазол и гестоден). Таким образом, CYP2D6 и 3A4 участвуют в метаболизме препарата. Тиотропия бромид даже в сверхтерапевтических концентрациях не ингибирует цитохромом P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A в микросомах печени человека.

Терминальный T<sub>1/2</sub> тиотропия бромида после ингаляции составляет 5-6 дней. Общий клиренс после в/в введения препарата молодым здоровым добровольцам составлял 880 мл/мин, при индивидуальной вариабельности 22%. Тиотропия бромид после в/в введения в основном выводится почками в неизменном виде (74%). После ингаляции раствора почечная экскреция составляет 20.1-29.4%, оставшаяся неабсорбированная часть выводится через кишечник. Почечный клиренс тиотропия бромида превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о его канальцевой секреции. После длительного ингаляционного приема препарата 1 раз/ пациентами с ХОБЛ фармакокинетическое равновесие достигается на 7 день; при этом в дальнейшем не наблюдается кумуляции.

Тиотропия бромид имеет линейную фармакокинетику в терапевтических пределах после в/в применения, ингаляции сухого порошка и ингаляции раствора.

#### Фармакокинетика в особых клинических случаях

В пожилом возрасте отмечается снижение почечного клиренса тиотропия бромида (326 мл/мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте до 58 лет и 163 мл/мин у пациентов с ХОБЛ старше 70 лет), что, возможно, объясняется снижением функции почек. Экскреция тиотропия бромида с мочой после ингаляционного применения снижается с 14% у молодых здоровых добровольцев примерно до 7% у пациентов с ХОБЛ, однако концентрация в плазме у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ существенно не изменялась, если учитывать меж- и внутрииндивидуальную вариабельность (после ингаляции сухого порошка AUC увеличивалась на 43%).

Небольшие нарушения функции почек (КК 50-80 мл/мин), которые могут наблюдаться у пациентов пожилого возраста, сопровождаются незначительным увеличением концентрации тиотропия бромида в плазме (после в/в инфузии AUC увеличивалась на 39%). У пациентов с ХОБЛ и умеренными или значительными нарушениями функции почек (КК < 50 мл/мин) в/в применение тиотропия бромида приводило к двукратному увеличению концентрации в плазме (AUC увеличивалась на 82%), аналогичное повышение концентрации в плазме отмечалось и после ингаляции сухого порошка.

Предполагается, что печеночная недостаточность не оказывает значительного влияния на фармакокинетику тиотропия бромида, так как тиотропия бромид преимущественно выводится почками.

Показания к назначению: поддерживающая терапия больных ХОБ и ХОБЛ, в частности предупреждение обострений.

Режим применения: ТБ используются с помощью ингалятора ХандиХалер, рассчитанного на эксплуатацию в течение 1 года. Рекомендуется применять по 1 капсуле в сутки в одно и то же время.

#### Побочные эффекты:

- Со стороны ЖКТ: небольшая сухость во рту, которая часто исчезает при продолжении лечения; запор.
- Со стороны дыхательной системы: кашель, изредка, бронхоспазм.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия.
- Со стороны мочеполовой системы: затруднение и задержка мочеиспускания у мужчин с аденомой предстательной железы.
- Возможны нечеткость зрения, и даже острый приступ глаукомы.

#### Лекарственное взаимодействие

- Избегать сочетанного применения с др. антихолинэргическими ЛС.
- Возможно применение тиотропиума в комбинации с др. ЛС, обычно используемыми для лечения ХОБЛ: симпатомиметиками, метилксантинами, пероральными и ингаляционными ГКС.

## 5. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА (МЕТИЛКСАНТИНЫ)

Препараты теофиллина (ТФ) или метилксантины (МК) применяются для лечения БА более 50 лет.

Теофиллин является бронходилататором, используемым при обратимой бронхиальной обструкции. Обладает аддитивным эффектом с небольшими дозами  $\beta_2$ -агонистов, однако их комбинация повышает риск возникновения побочных эффектов, включая гипокалиемию. Препарат метаболизируется в печени. Время его полураспада зависит от наличия у пациента печеночной, сердечной недостаточности и приема некоторых лекарственных препаратов. Время полураспада увеличивается при циррозе, сердечной недостаточности, вирусных инфекциях, в пожилом возрасте, при низкобелковой углеводной диете, а также при приеме циметидина, ципрофлоксацина, эритромицина и оральных контрацептивов. Кумуляция препарата в организме повышает вероятность его побочного действия, в частности, токсическое влияние на миокард с развитием наджелудочковой и желудочковой аритмий. Эффект передозировки и кумуляции при длительном применении имеет кофеиноподобный характер (кофеин и теофиллин принадлежат к одной химической группе – метилксантинов), проявляется возбуждением, тахикардией, аритмией. У курильщиков и при приеме карбамазепина, барбитуратов, рифампицина время полураспада уменьшается. Данные различия важны, поскольку препарат имеет узкую границу между терапевтической и токсической дозами. У большинства пациентов содержание теофиллина в плазме крови 10-20 мг/л является достаточной для бронходилатационного эффекта. Пролонгированные препараты теофиллина способны поддерживать адекватные концентрации препарата в плазме до 12 часов; при назначении однократной дозы препарата на ночь он играет важную роль для контроля «ночной» астмы.

Известно, что фосфодиэстераза (ФДЭ) превращает АТФ в цАМФ. Оказалось, что существуют 2 (низко- и высокомолекулярная) формы ФДЭ. Активность указанных форм ФДЭ у больных БА в стадии ремиссии такая же, как у здоровых лиц. При обострении БА активность высокомолекулярной формы ФДЭ значительно повышается и именно в этом случае ТФ в терапевтических концентрациях подавляет активность, в результате чего быстро возникает бронхолитический эффект, вплоть до купирования острого бронхоспазма.

Важная роль в регуляции тонуса гладких мышц бронхиального дерева и патогенезе бронхоспазма принадлежит пуриновым рецепторам (ПР), которые возбуждаются аденозином. В отсутствии гипоксии аденозин почти не оказывает влияния на ПР. Однако при гипоксии формируется своеобразный «порочный круг». С одной стороны, увеличивается образование аденозина, а с другой стороны, в условиях гипоксии аденозин через ПР оказывает мощное бронхоконстрикторное действие. ТФ, блокируя ПР разрывает указанный «порочный круг». Блокада пуриновых рецепторов в условиях гипоксии - один из основных механизмов бронхолитического действия метилксантинов. Вне отчетливого бронхоспазма и гипоксии ТФ оказывает слабый бронхолитический эффект. Однако в этих условиях метилксантины действуют профилактически, предупреждая появление/нарастание бронхиальной обструкции. Оказалось, что ФДЭ-рецепторы локализируются на поверхности «клеток аллергии и воспаления» (тучные клетки, нейтрофилы, эозинофилы др.), чем объясняются антиаллергический, иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты ТФ. Через пуриновые рецепторы ТФ оказывает модулирующее воздействие на адрено- и холинорецепторы.

Установлено, что при терапии ТФ, длительностью более 2-3 недели увеличивается плотность / численность и одновременно повышается активность ГК-рецепторов, что приводит к увеличению чувствительности

соответствующих клеток и органов-мишеней к эндогенным и экзогенным ГК. Особенно эффективны в этом плане препараты ТФ пролонгированного го действия. Кроме того, МК увеличивают содержание эндогенных ГК в плазме крови у больных БА.

Доказано, что ТФ увеличивает выброс надпочечниками катехоламинов, в большей степени адреналина, менее значительно – норадреналина.

Известно, что ТФ повышает сократительную способность дыхательной мускулатуры, и особенно диафрагмы, истощенных при длительной бронхиальной обструкции (БО).

Неоспоримо полезным действием ТФ является снижение повышенного давления в малом кругу кровообращения (легочная гипертензия) неизменного спутника синдрома БО.

Метилксантины улучшают мукоцилиарный клиренс, в основном в проксимальных отделах бронхиального дерева. Нормализуют газовый состав крови у больных с бронхообструктивными заболеваниями. Повышают физическую работоспособность. Увеличивают частоту и силу сердечных сокращений. Этот эффект в/в введения начинается практически «на игле» и продолжается 30-45 мин. За счёт улучшения кровоснабжения почек МК оказывают умеренный диуретический эффект. Кроме того, ТФ может вызвать транзиторную гипотонию мочевыводящих путей (мочеточников и мочевого пузыря). Увеличивают коронарный кровоток, одновременно повышая потребность миокарда в кислороде за счет увеличения частоты и силы сердечных сокращений. Поэтому МК не используются при лечении ИБС.

Весьма неоднозначный эффект оказывают МК на церебральные сосуды и мозговой кровоток. Так, с одной стороны хорошо известна способность ТФ повышать сопротивление церебральных сосудов, что приводит к снижению внутричерепного давления и ослаблению головной боли. В неврологической практике используется благоприятный эффект ТФ при остром нарушении

мозгового кровообращения, что объясняют значительным увеличением притока крови в зону ишемии из-за перераспределения кровотока в системе церебральных сосудов.

ТФ расслабляет, особенно находящиеся в спазмированном состоянии, внепеченочные желчные пути. МК вызывают снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, что способствует возникновению / обострению гастроэзофагальной рефлюксной болезни, которая нередко сопутствует БА. Кроме того, ТФ повышает уровень гастрина, что приводит к усилению секреции соляной кислоты. В результате возможно обострение язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

При необходимости МК можно сочетать практически с любыми препаратами, используемыми при фармакотерапии заболеваний БЛС.

### **Теofilлин**

В настоящее время препараты чистого теofilлина в клинической практике не используются. Однако продолжают достаточно широко применяться комбинированные препараты, содержащие теofilлин: например, **теофедрин Н**, в состав, каждой таблетки которого входит теofilлина 0,1 г; кофеина 0,05 г; парацетамола 0,2 г; фенобарбитала 0,02 г; экстракта красавки 0,003 г; цитизина 0,0001 г. В последние 10 -15 лет в пульмонологии нашли широкое применение препараты теofilлина пролонгированного действия в таблетках (**теопэк, теобилонг, теодур, теотард, ретафил, вентакс** и др.) по 0,2 -0,3 г.

Поскольку теofilлин плохо растворяется в холодной воде, то в препаратах короткого действия ТФ традиционно используется в комплексе с этилендиамином под хорошо известным название эуфиллин, в виде таблеток, по 0,15 г и ампул, содержащих по 10 мл 2,4% раствора.



## Фармакокинетика

При приеме внутрь теофиллин быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Присутствие пищи в желудке может влиять на скорость (но не на степень) всасывания теофиллина, а также на его клиренс. При применении лекарственной формы обычной продолжительности действия  $C_{max}$  в плазме достигается через 1-2 ч. После в/м инъекции абсорбция медленная и неполная. Связывание с белками плазмы составляет приблизительно 40%; у новорожденных, а также у взрослых с заболеваниями связывание уменьшается. Теофиллин метаболизируется в печени при участии нескольких изоферментов цитохрома P450, наиболее важным из которых является CYP1A2. В процессе метаболизма образуются 1,3-диметилмочевая кислота, 1-метилмочевая кислота и 3-метилксантин. Эти метаболиты выводятся с мочой. В неизменном виде у взрослых выводится 10%. У новорожденных значительная часть выводится в виде кофеина (из-за незрелости путей его дальнейшего метаболизма), в неизменном виде - 50%.

Значительные индивидуальные различия скорости печеночного метаболизма теофиллина являются причиной выраженной вариабельности значений клиренса, концентрации в плазме, периода полувыведения. На печеночный метаболизм влияют такие факторы как возраст, пристрастие к курению табака, диета, заболевания, одновременно проводимая лекарственная терапия.

$T_{1/2}$  теофиллина у некурящих пациентов с бронхиальной астмой практически без патологических изменений со стороны других органов и систем составляет 6-12 ч, у детей - 1-5 ч, у курильщиков - 4-5 ч, у новорожденных и недоношенных детей - 10-45 ч.  $T_{1/2}$  теофиллина увеличивается у лиц пожилого возраста и у пациентов с сердечной недостаточностью или заболеваниями печени.

Клиренс уменьшается при сердечной недостаточности, нарушениях функции печени, хроническом алкоголизме, отеке легких, при ХОБЛ.

Для МК установлена зависимость эффектов не только от величины введенной дозы, но и от концентрации в крови, а, следовательно, и в органах-мишенях. Серьезным обстоятельством, сдерживающим широкое применение ТФ является узкая терапевтическая широта, то есть близость терапевтической к токсической концентрации. Для достижения оптимального терапевтического действия и во избежание возникновения побочных эффектов необходим мониторинг концентрации лекарственного средства в плазме крови, тем более что параметры фармакокинетики ТФ отличаются высокой индивидуальной вариабельностью. Для большинства больных оптимальная концентрация ТФ в плазме крови находится в пределах от 8 до 15 мг/л. Концентрации на уровне 5 мг/л редко оказываются терапевтически эффективными. Увеличение концентрации до 15 - 20 мг/л сопровождается не только более выраженным бронхолитическим эффектом, но и одновременно может вызывать ряд нежелательных явлений, особенно у лиц пожилого возраста. А вот что касается противовоспалительного эффекта, то он весьма отчетлив даже при невысоких (5-10 мг/л) концентрациях препарата.

При внутривенном, особенно быстром введении, концентрация препарата в крови и органах очень быстро нарастает, нередко достигая токсического уровня (более 20 - 25 мг/л), что сопровождается возникновением соответствующих побочных эффектов.

При пероральном приеме ТФ всасывается быстро и полно. Однако биодоступность и кинетика всасывания зависят от лекарственной формы препарата. Так, абсолютная биодоступность ТФ для короткодействующих таблетированных форм = 90-100%. При приеме пролонгированных препаратов фармакокинетические параметры всасывания во многом зависят от биофармацевтических свойств лекарственной формы и варьируют в весьма широких пределах.

При использовании пролонгированных форм ТФ обнаруживается в плазме крови через 2ч, максимальная концентрация сохраняется в течение 4 - 8 ч, а через 12ч уровень ТФ опускается до 20 - 30% от максимального. Таким образом, в течение длительного времени сохраняется относительно стабильная терапевтическая концентрация действующего начала. Это, с одной стороны, обеспечивает достаточно устойчивый терапевтический эффект, а с другой - сводит к минимуму возможность побочных эффектов. Пролонгированные препараты ТФ чаще принимают по 1 таблетке в день. Учитывая особенности фармакокинетики пролонгированные препараты обычно используются при затухающем обострении и в межрецидивный период. Не исключается их длительное применение и в период устойчивой ремиссии, поскольку привыкания к МК не наблюдается.

Основным путем элиминации ТФ является биотрансформация в печени, где 90% введенной дозы подвергается окислению до более полярных метаболитов, которые затем выводятся через почки. Общий клиренс ТФ почти вдвое выше у курящих, чем у некурящих, а  $T/2$  у первых находится в пределах 4 - 6 ч, тогда как у вторых увеличивался до 7 - 9 ч. Это свидетельствует о необходимости коррекции доз у курящих лиц. Среди заболеваний, снижающих клиренс ТФ, наибольшее клиническое значение имеют острая и хроническая сердечная недостаточность; гепатиты и цирроз печени; гипотиреоз; лихорадка. При гипопропротеинемии увеличивается свободная фракция теофиллина. Для гипертиреоза характерно увеличение скорости элиминации ТФ почти в 4 раза.

ТФ хорошо проникает в грудное молоко. Отношение его концентрации в молоке и плазме крови матери = 0,78; время пиковой концентрации в молоке наступает через 1-3 часа после приема ТФ.

В отличие от взрослого печень плода способна превращать теофиллин в кофеин. У новорожденных имеет место низкая скорость элиминации ТФ.

Однако с возрастом клиренс ТФ прогрессивно увеличивается и к 4 годам значительно превышает таковой у взрослых.

Показания к назначению:

- Растворы эуфиллина в/в вводят для купирования острого бронхоспазма или при затянувшейся тяжелой бронхиальной обструкции.
- Пролонгированные препараты, содержащие микрокапсулированный ТФ, применяют в клинической практике, главным образом, в качестве бронхолитиков при длительном лечении обструктивных заболеваний легких (ХОБ, БА, ХОБЛ). Они воздействуют на обратимый компонент бронхиальной обструкции, преимущественно на уровне крупных и средних бронхов. Их используют, начиная с этапа затухающего обострения.
- У больных с рестриктивными, а также необратимыми обструктивными изменениями ТФ уменьшает одышку, однако без улучшения показателей ФВД.

Режим применения:

- Взрослым таблетки эуфиллина по 0,15 г назначаются по 1 (реже 2) штуки до 3 раз в день.
- Детям - из расчета 7-10 мг/кг в сутки в 4 приема.
- Прием обязательно после еды.

Следует помнить, что при обычной схеме приема таблетированной формы эуфиллина (то есть по 1 таблетке 3 раза в день) практически не создается терапевтической концентрации препарата в органах-мишенях. В этом случае бронхолитическое действие, как правило, отсутствует; зато нет и побочных эффектов.

Взрослым в вену медленно (в течение 4-6 мин) вводят от 5 до 10 мл 2,4% раствора эуфиллина, предварительно разведенного 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Для профилактики побочных эффектов нередко, используют капельное введение препарата. Действие эуфиллина после введения в вену

продолжается, как правило, не более 1,5-2 часов. Такой способ применения чаще используется для купирования острого бронхоспазма.

Высшие разовые дозы для взрослых внутрь - разовая 0,5 г, суточная 1,5 г; в вену - разовая 0,25, суточная 0,5 г.

#### Побочные эффекты:

- При концентрации до 20 мг/л побочные эффекты ТФ проявляются тошнотой, болями в области желудка, сердцебиением, тремором, головной болью, головокружением и нарушением сна. Причем эти эффекты чаще возникают на ранних этапах лечения; при длительном приеме они обычно ослабевают.
- При концентрациях, превышающих 20 мг/л возможны тахикардия и тахиаритмия, гипервентиляция легких, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, возбуждение, беспокойство, бессонница, головная боль, тошнота и рвота, судорожные припадки.

#### Противопоказания при:

- индивидуальной непереносимости,
- выраженной артериальной гипотензии,
- тиреотоксикозе,
- остром инфаркте миокарда, р
- яде нарушений сердечного ритма (пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия),
- судорожных состояниях,
- беременности.

#### Лекарственное взаимодействие

- При одновременном применении с антибиотиками группы макролидов, аллопуринолом, циметидином, пероральными контрацептивами, изопреналином, линкомицином уменьшается клиренс теофиллина.
- При одновременном применении бета-адреноблокаторы, особенно неселективные, могут вызывать сужение бронхов, что уменьшает

бронходилатирующий эффект теофиллина. Возможно уменьшение эффективности бета-адреноблокаторов.

- При одновременном применении стимуляторов  $\beta$ 2-адренорецепторов, кофеина, фуросемида действие теофиллина усиливается.
- При одновременном применении с аминоклутетимидом возможно уменьшение эффективности теофиллина вследствие повышения его выведения из организма.
- При одновременном применении с ацикловиром возможно повышение концентрации теофиллина в плазме крови и усиление побочных реакций.
- При одновременном применении с верапамилом, дилтиаземом, нифедипином, фелодипином обычно незначительно или умеренно изменяется концентрация теофиллина в плазме крови при отсутствии изменений бронхолитического действия. Описаны случаи повышения концентрации теофиллина в плазме крови и усиления его побочного действия у пациентов, одновременно получающих верапамил или нифедипин.
- При одновременном применении дисульфирама повышается концентрация теофиллина в плазме крови и развиваются токсические реакции.
- При одновременном применении солей лития возможно уменьшение их эффективности.
- При одновременном применении с пропранололом уменьшается клиренс теофиллина.
- При одновременном применении с фенитоином уменьшаются концентрации теофиллина и фенитоина в плазме крови и уменьшается их терапевтическая эффективность.
- При одновременном применении с фенобарбиталом, рифампицином, изониазидом, карбамазепином, сульфипиразоном интенсивность

действия теофиллина может уменьшаться вследствие увеличения его клиренса.

- При одновременном применении с эноксацином или другими фторхинолонами возможно значительное повышение концентрации теофиллина в плазме крови.

### **Аминофиллин**

Аминофиллин (смесь теофиллина и этилендиамина, которая в 20 раз более растворима, чем сам теофиллин) вводится внутривенно, очень медленно (не менее 20 минут). Внутривенный аминофиллин играет важную роль при купировании тяжелых приступов БА, толерантных к небулизированным формам  $\beta_2$ -агонистов. Измерение концентрации теофиллина в плазме крови необходимо в первую очередь у больных, получавших оральные формы препарата. Аминофиллин также применяется у больных с сердечной недостаточностью при её сочетании с астмой или бронхитом, при гипертензии малого круга кровообращения. Ранее аминофиллин применялся в виде ректальных свечей, но это часто вызывало проктиты.

### **Фармакокинетика**

В организме аминофиллин метаболизируется при физиологических значениях рН с высвобождением свободного теофиллина. Бронходилатирующие свойства проявляются при концентрациях теофиллина в плазме крови 10-20 мкг/мл. Концентрация свыше 20 мг/мл является токсической. Возбуждающий эффект на дыхательный центр реализуется при более низкой концентрации - 5-10 мкг/мл.

Связывание теофиллина с белками плазмы составляет приблизительно 40%; у новорожденных, а также у взрослых с заболеваниями связывание уменьшается. Связывание с белками плазмы у взрослых составляет около 60%, у новорожденных - 36%, у больных циррозом печени - 36%. Проникает

через плацентарный барьер (концентрация в сыворотке крови плода несколько выше, чем в сыворотке матери). Выделяется с грудным молоком.

Теofilлин метаболизируется в печени при участии нескольких изоферментов цитохрома P450, наиболее важным из которых является CYP1A2. В процессе метаболизма образуются 1,3-диметилмочевая кислота, 1-метилмочевая кислота и 3-метилксантин. Эти метаболиты выводятся с мочой. В неизменном виде у взрослых выводится 10%. У новорожденных значительная часть выводится в виде кофеина (из-за незрелости путей его дальнейшего метаболизма), в неизменном виде - 50%.

Значительные индивидуальные различия скорости печеночного метаболизма теofilлина являются причиной выраженной вариабельности значений клиренса, концентрации в плазме, периода полувыведения. На печеночный метаболизм влияют такие факторы как возраст, пристрастие к курению табака, диета, заболевания, одновременно проводимая лекарственная терапия.

T<sub>1/2</sub> теofilлина у некурящих пациентов с бронхиальной астмой практически без патологических изменений со стороны других органов и систем составляет 6-12 ч, у курящих - 4-5 ч, у детей - 1-5 ч, у новорожденных и недоношенных детей - 10-45 ч.

T<sub>1/2</sub> теofilлина увеличивается у лиц пожилого возраста и у пациентов с сердечной недостаточностью или заболеваниями печени.

Клиренс уменьшается при сердечной недостаточности, нарушениях функции печени, хроническом алкоголизме, отеке легких, хронической обструктивной болезни легких.

Этилендиамин не влияет на фармакокинетику теofilлина.

Побочные действия:

- Со стороны ЦНС: головокружение, нарушения сна, беспокойство, тремор, судороги.



- Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиение, нарушения сердечного ритма; при быстром в/в введении - появление болей в области сердца, снижение АД, тахикардия (в т.ч. у плода при приеме в III триместре беременности), аритмии, снижение АД, кардиалгия, увеличение частоты приступов стенокардии.
- Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, изжога, обострение язвенной болезни, диарея; при продолжительном приеме внутрь - анорексия.
- Со стороны мочевыделительной системы: альбуминурия, гематурия.
- Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, лихорадка.
- Со стороны обмена веществ: редко - гипогликемия.
- Местные реакции: уплотнение, гиперемия, болезненность в месте инъекции; при ректальном применении раздражение слизистой оболочки прямой кишки, проктит.
- Прочие: боль в груди, тахипноэ, ощущение приливов к лицу, альбуминурия, гематурия, гипогликемия, усиление диуреза, повышенное потоотделение.

#### Лекарственное взаимодействие

- При одновременном применении с симпатомиметиками происходит взаимное усиление действия; с бета-адреноблокаторами и препаратами лития - действие взаимно уменьшается. Интенсивность действия аминофиллина может уменьшаться (вследствие увеличения его клиренса) при одновременном применении с фенobarбиталом, рифампицином, изониазидом, карбамазепином, сульфипиразоном, фенитоином, а также у курящих.
- Интенсивность действия аминофиллина может увеличиваться (вследствие уменьшения его клиренса) при одновременном применении с антибиотиками из группы макролидов, линкомицином, с хинолонами, аллопуринолом, бета-адреноблокаторами, циметидином,

дисульфирамом, флувоксамином, гормональными контрацептивами для приема внутрь, изопреналином, виллоксазином и при вакцинации против гриппа.

- Производные ксантина могут потенцировать гипокалиемию, обусловленную действием стимуляторов  $\beta_2$ -адренорецепторов, кортикостероидов и диуретиков.
- Противодиарейные препараты и энтеросорбенты снижают всасывание аминофиллина.
- Фармацевтически несовместим с растворами кислот.

## **6. КРОМОНЫ (СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК)**

Эта группа препаратов представлена кромогликатом натрия, недокромилем натрия и кетотифеном. Постоянное использование ингаляции кромогликата натрия позволяет уменьшить частоту обострений БА и снизить дозу принимаемых бронходилататоров и системных кортикостероидов. Необходимо обратить внимание на тот факт, что профилактическое применение кромогликата натрия менее эффективно, чем использование ИГКС, однако длительное лечение стероидами может вызвать гораздо более серьезные побочные реакции, чем другие виды терапии. Частота приема зависит от эффективности проводимого лечения и обычно составляет 3-4 раза в день с постепенной отменой. Успешность применения кромогликата у детей является более выраженной, чем у взрослых пациентов, однако у детей до 4 лет ответ на данное лечение может быть недостаточным. У детей, которым затруднительно использовать аэрозольные и порошковые формы кромогликата, в качестве альтернативного средства рекомендуется применять раствор препарата через небулайзер. Кромогликат натрия является неэффективным средством для лечения тяжелых обострений БА. Кроме того, кромогликат также малоэффективен в лечении астмы физического усилия, однако небольшие дозы препарата могут быть ингалированы за полчаса до предполагаемой физической нагрузки.

Фармакологическая активность недокромиле натрия близка к таковой у кромогликата натрия, однако, он обладает рядом преимуществ. Недокромил натрия обладает более широким спектром защитного действия, блокирует как раннюю, так и (в отличие от кромогликата) позднюю астматическую реакцию. Поэтому он оказывает терапевтический эффект в ряде случаев, резистентных к действию кромогликата. Недокромил-натрий обладает противокашлевым эффектом, что позволяет использовать его при неатопической форме астмы, связанной с непосредственным действием

пневмораздражителей, при нейрогенной астме. Препарат лучше переносится больными, специальные приспособления для ингаляции (синхронер) позволяют использовать его при астме у детей дошкольного возраста.

Побочные эффекты:

- кашель,
- транзиторный бронхоспазм,
- раздражение ротоглотки.
- Ирритативный эффект в большей степени наблюдается при применении порошковых форм кромогликата натрия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препаратов.

В случае недостаточной эффективности возможна либо взаимозамена этих препаратов, либо подключение ИГКС.

Кетотифен обладает двойным механизмом действия: является H<sub>1</sub>-гистаминоблокатором и блокатором дегрануляции тучных клеток. С последним связано его применение для профилактики приступов БА, особенно аллергической природы. Показанием для преимущественного применения является сочетание БА с внелегочными признаками аллергии. Терапевтический эффект препарата развивается медленно, в течение 1-2 мес., и является сравнительно слабым. В связи с этим кетотифен применяется обычно в составе комплексной терапии БА, т.к. позволяет снизить потребность в бронхолитиках и, в ряде случаев, дозировку базисных препаратов. Основным побочным действием, ограничивающим его применение, является седативный эффект (сонливость, легкое головокружение, замедление психических реакций), который обычно исчезает или уменьшается через 5-6 дней начала лечения. Седативный эффект может оказаться полезным у пациентов с нервно-психическим компонентом БА.

### **Кромогликат (Интал и др.)**

- Аэрозоль, 1 мг/доза и 5 мг/доза кромоглициевой кислоты динатриевой соли в баллончике.
- Порошок для ингаляций в капсулах; 20 мг/капсула кромоглициевой кислоты динатриевой соли; в упаковке 30 капсул. В комплекте ингалятор (спинхалер инсуфлятор) и без него.
- Раствор для ингаляций в ампулах по 2 мл. 10 мг/мл кромоглициевой кислоты динатриевой соли.

#### **Режим дозирования:**

- ДИ: взрослым и детям: 10 мг 4 раза/сут, при усилении проявлений БА 6-8 раз/сут; дополнительные дозы могут быть назначены перед физической нагрузкой. При достижении оптимального терапевтического эффекта возможен переход на поддерживающую дозу, обеспечивающую оптимальный контроль за заболеванием. Средняя поддерживающая доза 8-20 мг/сутки.
- Порошок для ингаляций: взрослым и детям: 20 мг 4 раза в день, при тяжелой астме - 6-8 раз в день; дополнительный прием может быть назначен перед физической нагрузкой. При достижении стойкого терапевтического эффекта возможен переход на минимальную поддерживающую дозу, обеспечивающую оптимальный контроль за заболеванием.
- Раствор для ингаляций (при помощи компрессорного, ультразвукового или пьезоэлектрического ингалятора): взрослым и детям: по 1 ампуле (20мг) 4 раза/сут, при тяжелой астме - до 5-6 раз/сут.

#### **Фармакокинетика**

После ингаляции примерно 10% от введенной в организм дозы абсорбируется из дыхательных путей в системный кровоток. Остальная часть выводится из легких с током выдыхаемого воздуха или оседает на стенках ротоглотки, затем проглатывается и выводится из организма через

пищеварительный тракт. Из пищеварительного тракта в системный кровоток всасывается 1% от введенной дозы. Кромогликат натрия обратимо связывается с белками плазмы (около 65%), не подвергается метаболическому распаду. Выводится из организма в неизменном виде с мочой и желчью приблизительно в равных соотношениях. Значительная часть дозы сальбутамола, введенной ингаляционно, также проглатывается. Сальбутамол хорошо всасывается из пищеварительного тракта, достигая пиковой концентрации в плазме через 3 ч от момента введения. В значительной степени подвергается метаболизму при первичном прохождении через печеночный барьер; 50% выделяется с мочой в виде неактивного сульфатного конъюгата. Остальная часть выводится в неизменном виде. Скорость абсорбции из легких значительно медленнее; пиковая концентрация в плазме достигается через 3–5 ч от момента введения.

#### Побочные действия:

- першение в горле, кашель, бронхоспазм,
- головная боль, транзиторные мышечные судороги,
- аллергические реакции в виде ангионевротического отека, крапивницы, гипотензии, коллапса (при возникновении прием прекращают и более не возобновляют).

#### Лекарственное взаимодействие

- Не следует комбинировать с неселективными бета-адреноблокаторами.

#### **Недокромил (Тайлед и др.)**

- Аэрозоль, 2 мг/доза недокромила натрия - 56 и 112 во флаконе с синхронером и без него.
- Для детей младше 5 лет предназначен стандартный дозированный аэрозоль ТАЙЛЕД МИНТ, который должен использоваться со спейсером.

Интал относится к антиаллергическим противовоспалительным антиастматическим средствам. Активным веществом этого препарата является кромогликат натрия. При систематическом применении он приводит к уменьшению симптомов аллергического воспаления в дыхательной системе. Кромогликат натрия тормозит как раннюю, так и позднюю стадии аллергической реакции, препятствуя дегрануляции тучных клеток и выделению из них медиаторов воспаления (гистамина, брадикинина, медленно реагирующей субстанции, лейкотриенов, простагландинов). Благодаря этим свойствам Интал предупреждает бронхоспазм, вызванный контактом с аллергеном или другим провоцирующим фактором (холодный воздух, физическое напряжение, стресс). Кроме того, он позволяет уменьшить прием других антиастматических средств (бронхолитиков, глюкокортикостероидов). Действие препарата развивается постепенно. Через 4-6 недель применения Интала уменьшается частота приступов бронхиальной астмы. Лечение должно быть длительным. При отмене препарата возможно возобновление приступов бронхиальной астмы. Для купирования острых приступов бронхиальной астмы препарат не применяется.

Тайлед Минт относится к противовоаллергическим средствам. Активным веществом в этом препарате является недокромил. При систематическом применении он приводит к уменьшению симптомов аллергического воспаления в дыхательной системе. Недокромил - стабилизатор мембран тучных клеток, тормозит как раннюю, так и позднюю стадии аллергической реакции, препятствуя дегрануляции тучных клеток и выделению из них медиаторов воспаления (гистамина, брадикинина, медленно реагирующей субстанции, лейкотриенов, простагландина D<sub>2</sub>). Благодаря этим свойствам Тайлед Минт предупреждает бронхоспазм, вызванный контактом с аллергеном или другим провоцирующим фактором (холодный воздух, физическое напряжение, стресс). У больных

бронхиальной астмой недокромил подавляет антиген-индуцированные аллергические реакции немедленного и замедленного типов, а также уменьшает гиперреактивность бронхов. При местном применении на уровне бронхиального дерева оказывает противовоспалительное действие. Длительное непрерывное применение уменьшает гиперреактивность бронхов, улучшает дыхательную функцию, уменьшает интенсивность и частоту возникновения приступов удушья и выраженность кашля. Обладает большей эффективностью при легких и среднетяжелых формах астмы. При приеме уменьшается ночная симптоматика и снижается потребность в дневном назначении бронхорасширяющих препаратов. Терапевтический эффект развивается к концу первой недели.

Режим дозирования: взрослым и детям старше 2 лет: В начале лечения по 4 мг (2 ингаляции) 4 раза/сут. По достижении адекватного контроля за симптомами заболевания возможен переход на поддерживающую терапию - по 4 мг (2 ингаляции) 2 раза/сут.

#### Фармакокинетика

После ингаляции оседает на стенках бронхиального дерева. 5% введенной дозы попадает в системный кровоток. Незначительное количество (2–3%) впоследствии абсорбируется из ЖКТ. Связывание с белками плазмы — до 89%. Не метаболизируется, выводится из организма в неизменном виде с мочой (около 70%) и калом (около 30%).

**Интал.** После введения ингаляционным путем максимальная концентрация кромогликата натрия достигается приблизительно через 15 мин. Кромогликат натрия слабо всасывается из ЖКТ. Только 8% от введенной дозы подвергается системной абсорбции.  $T_{1/2}$  составляет 46-99 мин (в среднем около 80 минут). Кромогликат натрия не метаболизируется. Он выводится из организма в неизменном виде с мочой и желчью приблизительно в равных количествах. Остальная часть препарата выводится из легких с током выдыхаемого воздуха или оседает на стенках ротоглотки,



затем проглатывается (без существенной абсорбции - менее 2%) и выводится из организма через пищеварительный тракт.

**Тайлед Минт.** После введения ингаляционным способом около 10% дозы поступает в дыхательные пути, а остальная часть оседает в ротовой полости или носоглотке и затем проглатывается. Однако абсорбция недокромила из ЖКТ является низкой (около 2%), поэтому определяемый в плазме после ингаляции недокромил в основном поступает туда в результате абсорбции из дыхательных путей. Стах недокромила достигается приблизительно через 60 мин, а его период полувыведения составляет 1-2 ч. Недокромил умеренно (до 89%) и обратимо связывается с белками плазмы у человека. Недокромил не метаболизируется. Он выводится из организма в неизменном виде с мочой (приблизительно 70%) и с калом (приблизительно 30%).

Побочные действия:

- Головная боль, кашель, бронхоспазм, тошнота, рвота, боль в животе, другие диспептические нарушения.

#### **Интал**

- Препарат может вызывать раздражение верхних дыхательных путей, сухость в ротовой полости, неприятные вкусовые ощущения, хрипоту, кашель, кратковременный бронхоспазм. В случае повторяющегося бронхоспазма делают предварительно ингаляцию бронхолитика, а кашель успокаивают приемом воды сразу после ингаляции.
- Как при всякой ингаляционной терапии сразу после ингаляции может неожиданно развиваться бронхоспазм. В этом случае следует отменить прием препарата и назначить больному другое лечение.
- Указанные выше нежелательные явления можно уменьшить при совместном применении Интала со спейсером.

- К редким нежелательным явлениям относятся анафилаксия, головные боли и головокружения, болезненное или затрудненное мочеиспускание, учащенное мочеиспускание, тошнота и сыпь
- После отмены препарата возможно обострение бронхиальной астмы, эозинофильный инфильтрат легкого.
- Очень редко отмечались случаи возникновения эозинофильной пневмонии.

#### Лекарственное взаимодействие

- Совместим с пероральными и ингаляционными формами стимуляторов бета-адренергических рецепторов и кортикостероидами, теофиллином и другими производными метилксантина, а также с ипратропиумом бромидом (при всех подобных комбинациях возможен эффект потенцирования).

### **Кетотифен**

Таблетки по 1 мг.

Режим дозирования:

- Взрослые: по 1 мг 2 раза/сут (утром и вечером) во время еды. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 4 мг.
- Дети: по 25 мкг/кг массы тела 2 раза/сут. Детям старше 3 лет при массе тела более 25 кг - по 1 мг 2 раза/сут.

Стабилизатор мембран тучных клеток, обладает умеренной H1-гистаминоблокирующей активностью, ингибирует выделение гистамина, лейкотриенов из базофилов и нейтрофилов, снижает накопление эозинофилов в дыхательных путях и реакцию на гистамин, подавляет раннюю и позднюю астматические реакции на аллерген. Предупреждает развитие бронхоспазма, не оказывает бронходилатирующего эффекта. Ингибирует фосфодиэстеразу, в результате чего повышается содержание цАМФ в клетках жировой ткани.

Терапевтическое действие в полной мере проявляется через 1.5-2 мес от начала терапии.

#### Фармакокинетика

Всасываемость - практически полная, биодоступность - около 50% (из-за наличия эффекта "первого прохождения" через печень). Время достижения  $C_{max}$  - 2-4 ч, связь с белками плазмы - 75%.

Проходит через гематоэнцефалический барьер. Проникает в грудное молоко.

Метаболизируется в печени. Выводится почками в виде метаболитов (главный метаболит - кетотифен N-глюкуронид фармакологически неактивен). В течение 48 ч почками выводится основная часть принятой дозы (1% - в неизменном виде и 60-70% - в виде метаболитов). Выведение - двухфазное:  $T_{1/2}$  первой фазы - 3-5 ч, второй - 21 ч.

Фармакокинетика у детей старше 3 лет не отличается от взрослых.

#### Побочные действия:

- Со стороны нервной системы: сонливость, головокружение, замедление скорости реакции (исчезают через несколько дней терапии), седативный эффект, ощущение усталости; редко - беспокойство, нарушения сна, нервозность (особенно у детей).
- Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, повышение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, запор.
- Со стороны мочевыделения: дизурия, цистит.
- Прочие: тромбоцитопения, увеличение массы тела, аллергические кожные реакции.

#### Лекарственное взаимодействие

- Усиливает действие снотворных, антигистаминных препаратов, этанола.
- В сочетании с гипогликемическими препаратами увеличивается вероятность развития тромбоцитопении.

## 7. КОМБИНИРОВАННЫЕ БРОНХОЛИТИКИ

Применяются при лечении ХОЗЛ и БА. Такая комбинация обладает синергизмом и позволяет снизить риск побочных эффектов составляющих компонентов.

### **Беродуал**

Аэрозоль: 20 мкг ипратропиума бромида + 50 мкг фенотерола гидробромида в одной дозе. Дозировка: по 1-2 вдоха 3-4 раза в день.

Комбинированный бронхолитический препарат. Содержит два компонента, обладающих бронхолитической активностью: ипратропия бромид - м-холиноблокатор и фенотерола гидробромид - бета2-адреномиметик.

Бронходилатация при ингаляционном введении ипратропия бромида обусловлена, главным образом, местным, а не системным антихолинергическим действием.

Ипратропия бромид является четвертичным производным аммония, обладающим антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Препарат тормозит рефлексы, вызываемые блуждающим нервом, противодействуя влияниям ацетилхолина - медиатора, высвобождающегося из окончаний блуждающего нерва. Антихолинергические средства предотвращают увеличение внутриклеточной концентрации кальция, что происходит вследствие взаимодействия ацетилхолина с мускариновым рецептором, расположенным на гладких мышцах бронхов. Высвобождение кальция опосредуется системой вторичных медиаторов, в число которых входят ИТФ (инозитола трифосфат) и ДАГ (диацилглицерин).

У пациентов с бронхоспазмом, связанным с ХОБЛ (хронический бронхит и эмфизема легких), значительное улучшение функции легких (увеличение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) и пиковой скорости выдоха на 15% и более) отмечено в течение 15 минут,

максимальный эффект достигался через 1-2 ч и продолжался у большинства пациентов до 6 ч после введения.

Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Фенотерола гидробромид избирательно стимулирует  $\beta_2$ -адренорецепторы в терапевтической дозе. Стимуляция  $\beta_1$ -адренорецепторов происходит при использовании высоких доз (например, при назначении для токолитического действия).

Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после введения фенотерол блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток. Кроме того, при применении фенотерола в дозе 600 мкг отмечалось увеличение мукоцилиарного клиренса.

Бета-адренергическое влияние препарата на сердечную деятельность, такое как увеличение ЧСС и силы сердечных сокращений, обусловлено сосудистым действием фенотерола, стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов сердца, а при применении в дозах, превышающих терапевтические, стимуляцией  $\beta_1$ -адренорецепторов.

Как и при использовании других бета-адренергических препаратов отмечалась удлинение интервала QTc при использовании высоких доз. При использовании фенотерола с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) этот эффект был непостоянным и отмечался в случае применения доз, превышавших рекомендуемые. Однако после применения фенотерола с помощью небулайзеров (раствор для ингаляций во флаконах со стандартной дозой) системное воздействие может быть выше, чем при использовании препарата с помощью ДАИ в рекомендуемых дозах. Клиническое значение этих наблюдений не установлено.

Наиболее часто наблюдаемым эффектом агонистов  $\beta$ -адренорецепторов является тремор. В отличие от воздействий на гладкие мышцы бронхов, к системным влияниям агонистов  $\beta$ -адренорецепторов может развиваться толерантность. Клиническая значимость этого проявления не выяснена.

При совместном применении ипратропия бромид и фенотерола бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Указанные вещества дополняют друг друга, в результате усиливается спазмолитический эффект на мышцы бронхов и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза бета-адренергического компонента, что позволяет индивидуально подобрать эффективную дозу при практическом отсутствии побочных эффектов.

#### Побочные действия:

- Многие из перечисленных нежелательных эффектов могут быть следствием антихолинергических и бета-адренергических свойств Беродуала. Как и любая ингаляционная терапия, применение Беродуала может вызывать местное раздражение. Неблагоприятные реакции препарата определялись на основании данных, полученных в клинических исследованиях и в ходе фармакологического надзора за применением препарата после его регистрации.
- Самыми частыми побочными эффектами, о которых сообщалось в клинических исследованиях, были кашель, сухость во рту, головная боль, тремор, фарингит, тошнота, головокружение, дисфония, тахикардия, сердцебиение, рвота, повышение систолического АД и нервозность.

- Со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция, гиперчувствительность.
- Со стороны обмена веществ: гипокалиемия.
- Со стороны нервной системы и психики: нервозность, возбуждение, ментальные нарушения, головная боль, тремор, головокружение.
- Со стороны органа зрения: глаукома, увеличение внутриглазного давления, нарушения аккомодации, мидриаз, затуманивание зрения, боль в глазах, отек роговицы, гиперемия конъюнктивы, появление ореола вокруг предметов.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, аритмии, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, ишемия миокарда, повышение систолического АД, повышение диастолического АД.
- Со стороны дыхательной системы: кашель, фарингит, дисфония, бронхоспазм, раздражение глотки, отек глотки, ларингоспазм, парадоксальный бронхоспазм, сухость глотки.
- Со стороны пищеварительной системы: рвота, тошнота, сухость во рту, стоматит, глоссит, нарушения моторики ЖКТ, диарея, запор, отек полости рта.
- Со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница, зуд, ангионевротический отек, гипергидроз.
- Со стороны костно-мышечной системы: мышечная слабость, спазм мышц, миалгии.
- Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи.

#### Лекарственное взаимодействие

- Бета-адреномиметики и антихолинэргические средства, ксантиновые производные (в т.ч. теофиллин) могут усиливать бронхорасширяющее действие Беродуала.

- При одновременном применении других бета-адреномиметиков, антихолинергических средств системного действия, ксантиновых производных (например, теофиллина) возможно усиление побочных эффектов.
- Возможно значительное ослабление бронхорасширяющего действия Беродуала при одновременном применении бета-адреноблокаторов.
- Гипокалиемия, связанная с применением бета-адреномиметиков, может быть усилена одновременным применением ксантиновых производных, кортикостероидов и диуретиков. Этому факту следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей.
- Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови.
- Следует с осторожностью назначать бета-адренергические средства пациентам, получавшим ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты, т.к. эти препараты способны усиливать действие бета-адренергических средств.
- Применение ингаляционных галогенизированных анестетиков, например, галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усилить влияние бета-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.
- Совместное применение Беродуала с кромоглициевой кислотой и/или ГКС увеличивает эффективность терапии.



## 8. ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БРОНОЛИТИКОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ И ФТИЗИАТРИИ

Бронхолитики являются препаратами первого ряда при лечении ХОБЛ. К их числу относятся  $\beta_2$ -адреномиметики, холинолитики, а также теofilлин. Бронхолитики короткого действия ( $\beta_2$ -адреномиметики и ипратропиум бромид) действуют в течение 4-6 ч, сальметерол и формотерол – 12 ч, тиотропия бромид – 24 ч. Короткодействующие средства назначаются в фазу ремиссии и обострения ХОБЛ в режиме «по требованию». Бронхолитики длительного действия используются при стабильном течении болезни.

Принципы бронхолитической терапии ХОБЛ:

1. Предпочтительным путем введения бронхолитиков является ингаляционный.
2. Изменение легочной функции после кратковременного назначения бронхорасширяющих препаратов не является предиктором их длительной эффективности. Относительно небольшой прирост ОФВ<sub>1</sub> может сочетаться со значительными изменениями легочных объемов и снижением гиперинфляции, что способствует уменьшению выраженности у больных одышки.
3. Выбор между  $\beta_2$ -адреномиметиками, холинолитиками, теofilлином зависит от их доступности, индивидуальной чувствительности больных к их действию и отсутствия побочных эффектов. У пожилых больных, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия и др.), в качестве препаратов первого ряда предпочтительны холинолитики.
4. Метилксантины эффективны при ХОБЛ, но в связи с возможностью развития побочных эффектов они относятся к препаратам «второго» ряда. При их назначении рекомендуется измерять концентрацию теofilлина в крови. Следует подчеркнуть, что положительным

влиянием на течение ХОБЛ обладают только теофиллины длительного действия.

5. Ингаляционные бронхолитики длительного действия более эффективны и удобны для больных, но стоят дороже, чем короткодействующие средства.
6. Регулярное лечение бронхорасширяющими средствами длительного действия (тиотропий бромидом, сальметеролом и формотеролом) показано при ХОБЛ средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения.
7. Комбинация нескольких бронхорасширяющих средств (например, холинолитиков и  $\beta_2$ -адреномиметиков, холинолитиков и теофиллинов,  $\beta_2$ -адреномиметиков и теофиллинов) может повысить эффективность и снизить вероятность развития побочных эффектов по сравнению с монотерапией одним препаратом.

Для доставки  $\beta_2$ -адреномиметиков и холинолитиков используются дозированные аэрозоли, порошковые ингаляторы и небулайзеры. Последние рекомендуются при лечении обострений ХОБЛ, а также у пациентов с тяжелым течением болезни, которые испытывают трудности при применении других систем доставки. При стабильном течении ХОБЛ предпочтительны дозированные и порошковые ингаляторы.

## 9. ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. и др. Клиническая фармакология. -
2. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. Федеральная программа. М., 2004.
3. Пульмонология / под ред. Н. Буна [и др.]; пер. с англ. под ред. С. И. Овчаренко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. 144 с.
4. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care// Thorax. – 2004. – Vol 59, suppl 1. – 232 p.
5. Celli B.R., MacNee W and committee members. Standards for diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of ATS/ERS position paper// Eur Respir J. – 2004. – Vol 23,N6. – P.932-946.
6. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen RPN. et al Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost Utility Study, Bronchus): a randomized placebo controlled trial// Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P.1552-1560.
7. Calverley H. V. A. Breathlessness during exercise in COPD: how do the drugs work? Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 45-457.
8. Barnes P. J. The pharmacological properties of tiotropium. Chest. 2000; 117: 63-69.
9. van Noord J. A., Bantje T. A., Eland M. E. et al. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. Thorax. 2000; 55: 289-294.
10. O'Donnell D. E., Fluge F., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD/ Eur Respir J/ 2004; 23: 832-840.

11. Casaburi R., Mahler D. A., Jones P. W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002; 19: 217-224.
12. P. Personal communication. 10th European Respiratory Society Annual Conference (ERS), Florence, Italy, 30 August-3 September 2000. [www.medscape.com/ConferenceSearchAlll.ctm/](http://www.medscape.com/ConferenceSearchAlll.ctm/).
13. Wincken W., van Noord J. A., Greefhorst A. P. M. et al. on behalf of the Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health patients with COPD during 1-yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002; 19: 209-216.
14. ZuWallak R. L., Mahler D. A., Reilly D. et al. Salmeterol Plus Theophylline Therapy in the Treatment of COPD. *Chest.* 2001; 119: 1661-1670.
15. O'Donnell D. E., Voduc N., Fitzpatrick M., Webb K. A. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2004; 24: 86-94.
16. Van Noord J. A., Aumann J.-L., Jansens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005; 26: 214-222.
17. Van Noord J. A. et al. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J.* 2000; 15: 878-885.
18. Tashkin D, Cooper C. B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest.* 2004; 125: 249-259.
19. Чучалин А.Г. и др. Практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике ХОБЛ. – М., 2005.
20. 2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2009. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
21. 3. European Lung Foundation. COPD Burden in Europe. 2009 [www.europeanlung-foundation.org](http://www.europeanlung-foundation.org).

22. 4. Архипов В.В. Фармакоэкономический подход к терапии хронической обструктивной болезни легких // *Consilium Medicum*. – 2010. – Т. 12, №3.
23. 5. Респираторная Медицина. Руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. – ГОЭТАР–МЕДИА, 2007. – Т. 1. – С. 626.
24. 6. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P. For the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 675–679.
25. 7. Чучалин А.Г. Система оксиданты и антиоксиданты и пути коррекции // *Пульмонология*. – 2004. – № 4. – С. 111 – 115.
26. 8. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2000. – № 5. – С. 27–31.
27. 9. Rytala P., Rehn T., Puumets H. et al. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD // *Respir Res.* – 2006. – Vol. 28, № 7. – P. 69.
28. 10. Yigla M., Berkovich Y., Nagler R.M Oxidative stress indices in COPD—Bronchoalveolar lavage and salivary analysis // *Arch.Oral. Biol.* – 2007. – Vol. 52, № 1. – P.36–43.
29. 11. Пресс–выпуск ВЦИОМ №1234 от 29 мая 2009 г.
30. 12. Чучалин А.Г. и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР–ХОБЛ // *Пульмонология*. – 2004. – № 1. – С. 93–102.
31. 13. Авдеев С.Н. Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких. Справочник поликлинического врача. – 2004. – Т. 3, № 6.

32. 14. Rodriguez–Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations // *Chest.*– 2000.– Vol. 117 (5 Suppl. 2).– P. 398S–401S.
33. 15. Evensen A.E. Management of COPD exacerbations // *Am. Fam. Physician.* – 2010.– Vol. 81 (5).– P. 607–613.
34. 16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 106.– P. 196–204.
35. 17. Anthonisen N.R. Bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2002.– Vol. 347.– P. 526–527.
36. 18. Charlene Laino. Antimicrobial–resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis [Abstr. A47]. 100th International Conference of the American Thoracic Society. ORLANDO, FL. May 26, 2004. Poster #E28.
37. 19. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.*– 2005. – №1.– С. 35–38.
38. 20. Lusuardi M. et al. Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM–85 BV: a doubleblind study in patients with chronic bronchitis // *Eur. Respir. Rev.* – 1996.– Vol. 6.– P. 182–185.
39. 21. Orcel B. et al. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis // *Eur. Respir. J.* – 1994. Vol. 7.– P. 446–452.
40. 22. Soler M. et al. Двойное слепое исследование у пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ легкой степени тяжести. Научное обозрение респираторной медицины. *Атмосфера // Пульмонология и аллергология.* – 2007. – № 1. – С 1–3.