

УЧЕБНИК

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией академика РАН,
профессора В.Г. Кукеса,
члена-корреспондента РАН,
профессора Д.А. Сычева

6-е издание,
исправленное
и дополненное

Министерство образования и науки РФ
Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов
учреждений высшего профессионального образования, обучающихся
по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Фармация»
по дисциплине «Клиническая фармакология»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

СОДЕРЖАНИЕ

Условные обозначения и сокращения	12
От авторов	15
Предисловие к шестому изданию	17

Часть I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

	19
--	----

Глава 1. Клиническая фармакокинетика

	20
--	----

1.1. Роль транспортеров лекарственных средств в фармакокинетических процессах (В.Г. Кукес, Д.А. Сычев)	20
1.2. Всасывание лекарственных средств (М.Л. Максимов, М.И. Савельева)	25
1.3. Распределение лекарственных средств в организме (В.Г. Кукес, А.С. Румянцев)	39
1.4. Метаболизм лекарственных средств (В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская)	47
1.5. Выведение лекарственных средств из организма (Н.Б. Лазарева)	79
1.6. Основные фармакокинетические параметры (Г.В. Раменская, С.Н. Кондратенко)	89

Глава 2. Фармакодинамика (В.Г. Кукес, А.К. Стародубцев)

	96
--	----

Глава 3. Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики (В.Г. Кукес, А.А. Свистунов, Г.И. Городецкая)

	111
--	-----

3.1. Клиническое применение фармакокинетических параметров.	111
3.2. Терапевтический лекарственный мониторинг	120

Глава 4. Нежелательные лекарственные реакции (В.Г. Кукес, Е.А. Смолярчук)

	129
--	-----

4.1. Терминология побочных эффектов лекарственных средств . . .	129
4.2. Эпидемиология нежелательных лекарственных реакций . . .	130
4.3. Классификация нежелательных лекарственных реакций . . .	134
4.4. Токсические эффекты	139
4.5. Нежелательные лекарственные реакции, обусловленные фармакологическими свойствами лекарственных средств.	143
4.6. Аллергические реакции	146
4.7. Псевдоаллергические реакции	153

4.8. Идиосинкразия	153
4.9. Лекарственная зависимость	154
4.10. Диагностика нежелательных лекарственных реакций	155
4.11. Предупреждение и лечение нежелательных лекарственных реакций	156
4.12. Служба контроля безопасности лекарственных средств в России	157
4.13. Методы мониторинга побочных эффектов	158
Глава 5. Взаимодействие лекарственных средств (В.Г. Кукес, Ю.Н. Чернов, Д.А. Сычев, Г.А. Батищева)	163
5.1. Виды взаимодействия лекарственных средств	165
5.2. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств	165
5.3. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств	178
5.4. Взаимодействие лекарственных средств с пищей	183
5.5. Взаимодействие лекарственных средств с табаком	187
5.6. Взаимодействие лекарственных средств с фитопрепаратами	188
5.7. Взаимодействие лекарственных средств с этанолом	196
5.8. Факторы риска взаимодействия лекарственных средств	198
Глава 6. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и у пожилых (Е.А. Сокова, М.Л. Максимов, Д.А. Сычев, Н.Н. Еременко)	202
6.1. Особенности клинической фармакологии у беременных	202
6.2. Особенности клинической фармакологии у кормящих матерей	221
6.3. Особенности клинической фармакологии у новорожденных	224
6.4. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у пожилых людей	230
Глава 7. Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины (Д.А. Сычев, В.Г. Кукес)	235
7.1. Фармакогенетическое тестирование	236
Глава 8. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология (А.К. Стародубцев, В.В. Архипов)	247
8.1. Фармакоэкономический анализ	247
8.2. Фармакоэпидемиология	253

Глава 9. Клинические исследования лекарственных средств.

Доказательная медицина (Е.А. Сокова, В.В. Архипов)	260
9.1. Доклинические исследования	260
9.2. Клинические исследования	262
9.3. Доказательная медицина	272

Глава 10. Основы рациональной фармакотерапии (В.Г. Кукес, В.К. Прозорова)

10.1. Виды фармакотерапии	276
10.2. Цели и задачи рациональной фармакотерапии	277
10.3. Этапы рациональной фармакотерапии	279
10.4. Фармакологический анамнез	281
10.5. Выбор лекарственного средства и режима дозирования	281
10.6. Понятие о фармакологическом тесте	284
10.7. Титрование дозы лекарственного средства	285
10.8. Контроль эффективности и безопасности при проведении фармакотерапии	286
10.9. Приверженность больного лечению	288
10.10. Особенности фармакотерапии ургентных состояний	289
10.11. Особенности длительной фармакотерапии	290
10.12. Ошибки при оценке действия лекарственного средства	292
10.13. Отмена лекарственных средств	292
10.14. Комбинированное применение лекарственных средств	294

Часть II. ЧАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ 295

*Глава 11. Лекарственные средства, повышающие тонус сосудов (Т.В. Марин, Л.И. Павлова)	296
--	-----

Глава 12. Лекарственные средства, понижающие сосудистый

**тонус (М.Л. Максимов, А.К. Стародубцев, О.В. Дралова,
О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев, Л.И. Павлова, Т.В. Марин,**

А.С. Румянцев, В.Г. Кукес)	297
12.1. Агонисты центральных α_2 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов	298
12.2. Симпатолитики	309
12.3. Ганглиоблокаторы	313
12.4. α -Адреноблокаторы	317
12.5. β -Адреноблокаторы	327

* Материал размещен в электронной версии учебника, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

12.6. Венозные вазодилататоры	344
12.7. Блокаторы медленных кальциевых каналов.	361
12.8. Вазодилататоры смешанного действия (нитропруссид натрия)	388
12.9. Артериальные вазодилататоры	390
12.10. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.	395
12.11. Блокаторы рецепторов ангиотензина II	411
12.12. Ингибиторы If-каналов синусового узла	420
12.13. Принципы выбора лекарственных средств, понижающих сосудистый тонус	423
Глава 13. Антиаритмические лекарственные средства <i>(А.К. Стародубцев, А.Б. Прокофьев, А.Б. Кузнецов)</i>	440
13.1. Электрические свойства клеток сердца.	440
13.2. Механизмы развития аритмий	443
13.3. Основные цели антиаритмического лечения.	446
13.4. Общая характеристика и классификация антиаритмических лекарственных средств	446
13.5. Механизмы действия антиаритмических препаратов.	447
13.6. Механизмы действия антиаритмических препаратов при различных типах аритмий.	453
13.7. Основные нежелательные лекарственные реакции при антиаритмическом лечении	456
13.8. Клиническая фармакология отдельных антиаритмических препаратов.	459
13.9. Принципы выбора антиаритмических препаратов и лечения некоторых наиболее распространенных аритмий	472
Глава 14. Инотропные лекарственные средства (В.Г. Кулес, Д.А. Андреев).	480
14.1. Сердечные гликозиды	481
14.2. Агонисты адренорецепторов.	492
14.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы	497
14.4. Препараты, повышающие чувствительность сократительных белков к кальцию («кальциевые сенситизаторы»)	498
Глава 15. Мочегонные средства (диуретики) (В.Г. Кулес, Д.А. Андреев).	499
15.1. Ингибиторы карбоангидразы	501
15.2. Осмотические диуретики.	505

15.3. Ингибиторы транспорта натрия, калия и хлора (петлевые диуретики)	506
15.4. Ингибиторы транспорта натрия и калия (тиазидные и тиазидоподобные диуретики)	509
15.5. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики)	511
15.6. Ингибиторы почечных эпителиальных натриевых каналов (непрямые антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики)	513
15.7. Выбор диуретического средства	514
15.8. Контроль эффективности и безопасности	516
15.9. Принципы заместительной терапии при гипокалиемии	519
Глава 16. Лекарственные средства, влияющие на бронхиальную проходимость (<i>В.В. Архипов, Н.Г. Бердникова, Д.Р. Ракита, В.Ф. Маринин</i>)	520
16.1. β -Адреностимуляторы	523
16.2. м-Холиноблокаторы	529
16.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы	531
16.4. Антилейкотриеновые препараты	538
16.5. Стабилизаторы мембран тучных клеток	541
Глава 17. Препараты, влияющие на воспаление в дыхательных путях (<i>В.В. Архипов, Н.Г. Бердникова</i>)	543
17.1. Ингаляционные глюкокортикоиды	543
17.2. Моноклональные антитела к IgE	557
17.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы IV	558
*Глава 18. Отхаркивающие и противокашлевые лекарственные средства (<i>Н.Г. Бердникова, Д.Р. Ракита</i>)	562
*Глава 19. Антигистаминные лекарственные средства (<i>В.П. Фисенко, Д.Р. Ракита, В.Ф. Маринин</i>)	562
Глава 20. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях органов пищеварения (<i>С.Ю. Сереброва, М.В. Журавлева</i>)	563
20.1. Средства, снижающие активность кислотно-пептического фактора	563
20.2. Гастропротекторы	591
20.3. Противорвотные лекарственные средства	598
20.4. Ферментные препараты	607

* Материал размещен в электронной версии учебника, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

20.5. Желчегонные, гепатопротекторные, холелитолитические лекарственные средства	609
20.6. Ингибиторы протеолиза	617
20.7. Лекарственные средства, применяемые при диарее	618
20.8. Слабительные лекарственные средства.	620
20.9. Прокинетики	624
20.10. Лекарственные средства, применяемые при дисбактериозе кишечника	628
Глава 21. Лекарственные средства, влияющие на систему гемостаза (<i>Д.А. Андреев, Е.В. Ших, Д.А. Сычев, В.Г. Кулес</i>)	632
21.1. Антикоагулянты прямого действия	632
21.2. Антикоагулянты непрямого действия	639
21.3. Проккоагулянты прямого действия	649
21.4. Проккоагулянты непрямого действия	651
21.5. Фибринолитики — активаторы плазминогена	652
21.6. Ингибиторы фибринолиза	657
21.7. Антиагреганты	659
21.8. Активаторы образования тромбопластина	668
21.9. Препараты, применяемые при гемофилии и недостатке факторов свертывания	671
Глава 22. Гиполипидемические лекарственные средства (<i>А.С. Сивков, А.В. Семенов, В.Г. Кулес</i>)	673
22.1. Статины	678
22.2. Эзетимиб.	683
22.3. Фибраты	684
22.4. Секвестранты желчных кислот.	686
22.5. Никотиновая кислота.	687
22.6. Препараты ω -3-жирных кислот	689
22.7. Выбор метода лечения гиперлипидемии и оценка его эффективности. Применение комбинаций гиполипидемических средств.	690
*Глава 23. Витамины. Средства, активирующие и корригирующие метаболизм. Препараты железа (<i>Е.В. Ших</i>)	692
*Глава 24. Иммуномодуляторы (<i>Б.В. Пинегин, И.В. Кулес</i>)	692
Глава 25. Противовоспалительные лекарственные средства	693
25.1. Нестероидные противовоспалительные средства (<i>А.Л. Верткин, Г.И. Городецкая, В.К. Прозорова, Д.А. Сычев</i>)	693

* Материал размещен в электронной версии учебника, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

25.2. Парацетамол (А.Л. Верткин, Д.А. Сычев).....	717
25.3. Базисные, медленно действующие, противовоспалительные лекарственные средства (А.Л. Верткин, В.К. Прозорова)	719
Глава 26. Антимикробные лекарственные средства (Н.Б. Лазарева, В.К. Прозорова, А.А. Игонин)	739
26.1. Классификация антибактериальных лекарственных средств	739
26.2. Противотуберкулезные средства	741
26.3. Антибиотики	742
26.4. Противогрибковые лекарственные средства	859
Глава 27. Лекарственные средства, влияющие на гормональную регуляцию	876
27.1. Сахароснижающие лекарственные средства (Г.И. Городецкая, О.Д. Остроумова).....	876
27.2. Глюкокортикоиды (В.В. Архипов, Г.И. Городецкая).....	957
*Глава 28. Психотропные лекарственные средства (В.В. Архипов, М.И. Савельева, П.А. Шестаков).....	996
*Глава 29. Лекарственные растения и клиническая фармакология (Е.В. Ших)	996
*Приложения	996
Литература	997
Перечень лекарственных средств.	998
Предметный указатель	1012

* Материал размещен в электронной версии учебника, код доступа к которой указан на первом форзаце книги.

Глава 16

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА БРОНХИАЛЬНУЮ ПРОХОДИМОСТЬ

Бронхорасширяющие ЛС по механизму действия подразделяют на следующие группы.

- Стимуляторы адренорецепторов:
 - α - и β -адреностимуляторы эпинефрин (см. гл. 11);
 - β_2 -адреностимуляторы:
 - ✧ короткого действия (сальбутамол, тербуталин, фенотерол);
 - ✧ длительного действия (формотерол, салметерол, индакатерол).
- м-Холиноблокаторы:
 - короткого действия (ипратропия бромид);
 - длительного действия (тиотропия бромид).
- Ингибиторы фосфодиэстеразы:
 - неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы III–IV типа (теофиллин);
 - селективные ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (рофлумиласт);
 - селективные ингибиторы фосфодиэстеразы V типа (силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил).

Существует 4 типа рецепторов. К рецепторам II типа относятся рецепторы, сопряженные с G-белками. Рецепторы представляют собой трансмембранные белки, внутри клетки связанные с регуляторными G-белками различных типов (Gs, Gi, Gp, Go, Gt). Примерами таких рецепторов служат α - и β -адренорецепторы, м-рецепторы, опиатные, дофаминовые, гистаминовые, ангиотензиновые рецепторы, рецепторы гормонов и др. G-белки взаимодействуют с аденилатциклазой, фосфолипазами C и A₂, ионными каналами, цГМФ-фосфодиэстеразой. Эти ферменты участвуют в передаче сигнала посредством вторичных мессенджеров.

Аденилатциклизный механизм передачи

Мишенью Gs- и Gi-белков служит аденилатциклаза. Механизм передачи сигнала происходит следующим образом.

Активация аденилатциклазы

Механизм передачи сигнала следующий: рецептор → активация Gs-протеина → активация аденилатциклазы → увеличивается внутриклеточный цАМФ → активация цАМФ-зависимой протеинкиназы → фосфорилирование белков → клеточный ответ (рис. 16.1).

По такому принципу работают β-адренорецепторы.

Ингибирование аденилатциклазы происходит при активации Gi-белка

Механизм передачи сигнала следующий: рецептор → активация Gi-протеина → ингибирование аденилатциклазы → снижение цАМФ → ингибирование цАМФ-зависимой протеинкиназы → клеточный ответ.

Таков принцип работы m₂-холинорецепторов.

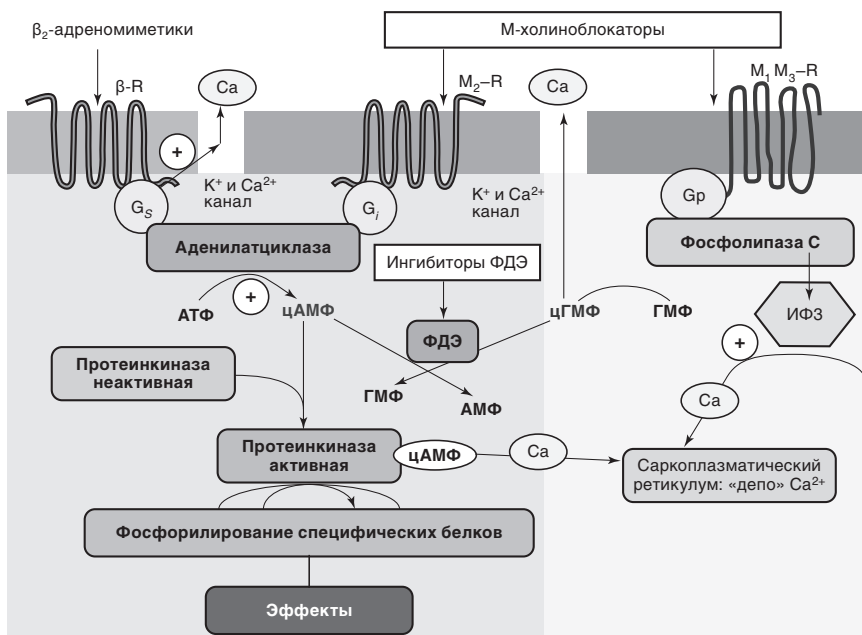


Рис. 16.1. Механизм передачи клеточного сигнала. Объяснения в тексте

Фосфоинозитидный механизм передачи сигнала

Мишенью Gp-белка служит фосфолипаза.

Механизм передачи сигнала следующий: рецептор → активация Гр-белка → активация фосфолипазы С → гидролиз:

- до инозитолтрифосфата → открытие кальциевых каналов → повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} (выход кальция из саркоплазматического ретикулума);
- до диацилглицерола. Диацилглицерол + Ca^{2+} → активация протеинкиназы С → фосфорилирование легких цепей миозина и повышение чувствительности миозина к ионам Ca^{2+} , а также активирование ионных каналов.

Это механизм m_1 - и m_3 -холинорецепторов.

Важную роль играют фосфодиэстеразы — ферменты, катализирующие превращение цАМФ или цГМФ в неактивные метаболиты АМФ или ГМФ. Фосфодиэстеразы, снижая концентрацию вторичных посредников, разрывают цепь превращений, вызванных активатором рецептора. Значительная вариация функционирования аденилатциклазной системы обеспечивается многочисленными изоферментами фосфодиэстераз в различных видах тканей (тканеспецифические и видоспецифические) (рис. 16.2). Изоферменты фосфодиэстераз отличаются по физическим и кинетическим характеристикам, субстратной специфичности (цАМФ или цГМФ), чувствительности к эндогенным активаторам и ингибиторам, чувствительности к фосфорилированию с помощью протеинкиназ, распределению в тканях и локализации в клетке. Так, различия во внутриклеточном распределении изоферментов фосфодиэстераз определяют их индивидуальную регуляторную роль. Фосфодиэстеразы (особенно III и IV) играют ключевую роль в регуляции тонуса гладкой мускулатуры и представляют собой удобную клеточную мишень для разработки ЛС.

В настоящее время известно около 7 различных семейств фосфодиэстераз:

- Ca^{2+} -кальмодулинзависимые (фосфодиэстераза I);
- цГМФ-стимулируемые (фосфодиэстераза II);
- цГМФ-ингибируемые (фосфодиэстераза III);
- цАМФ-специфические (фосфодиэстераза IV);
- цГМФ-специфические (фосфодиэстераза V);
- фотоспецифические (фосфодиэстераза VI);
- высокоаффинные (устойчивые) (фосфодиэстераза VII).

Фосфодиэстераза в клетках дыхательных путей отвечает за снижение концентрации:

- цАМФ (вторичный мессенджер, вызывающий бронходилатацию);
- цГМФ (обладает противовоспалительными эффектами).

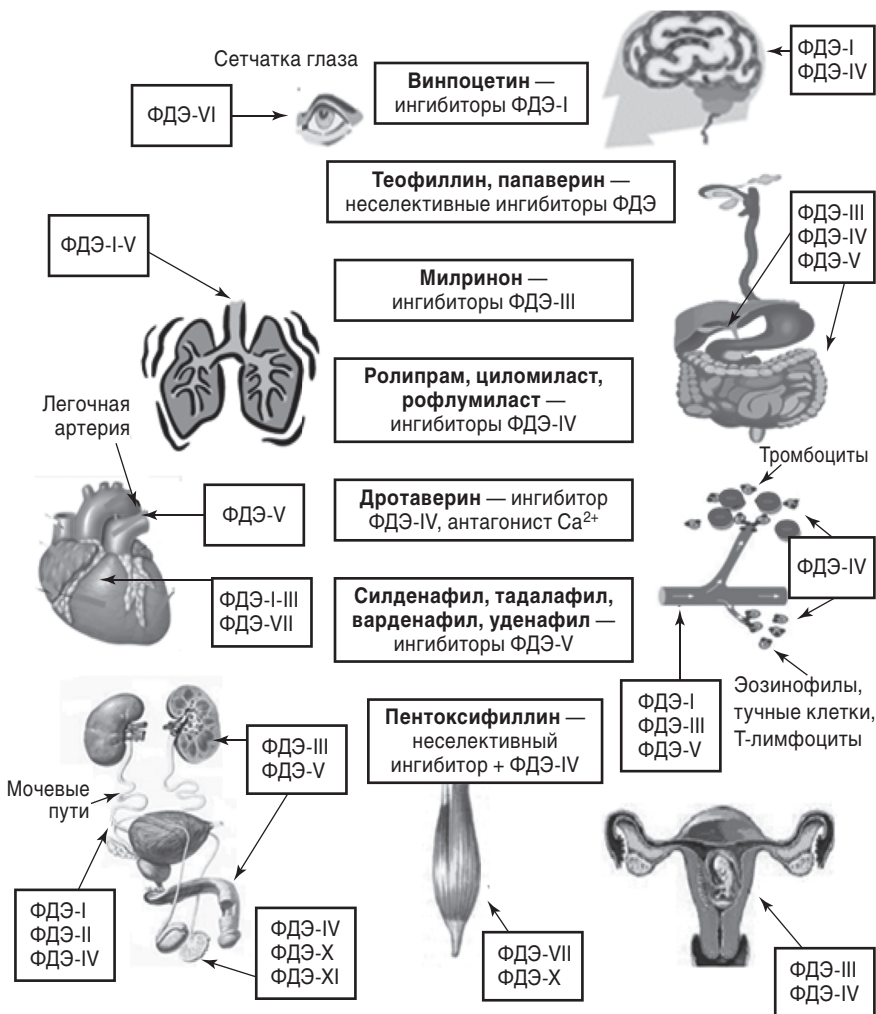


Рис. 16.2. Распределение фосфодиэстераз (ФДЭ) в органах и тканях

16.1. β -Адреностимуляторы

Фармакодинамика

β_2 -Адренорецепторы широко распространены в гладкой мускулатуре бронхов, на поверхности тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов,

в скелетной мускулатуре, миометрии и печени. В бронхиальном дереве плотность β_2 -адренорецепторов на мембранах клеток возрастает по мере уменьшения диаметра бронхов и достигает максимума в бронхолах и альвеолах. Строение β_1 - и β_2 -адренергических рецепторов гомологично на 48,9%.

Активация β_2 -адренорецепторов (см. рис. 16.1):

- вызывает расслабление мышц бронхов;
- блокирует синтез лейкотриенов, интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО)- α тучными клетками и эозинофилами;
- препятствует дегрануляции тучных клеток и эозинофилов, прекращая выделение гистамина;
- снижает проницаемость кровеносных сосудов;
- тормозит секрецию слизи и улучшает мукоцилиарный клиренс;
- подавляет кашлевой рефлекс.

Таким образом, β_2 -адреностимуляторы обладают некоторой противовоспалительной активностью, и при совместном назначении с ингаляционными глюкокортикоидами и антилейкотриеновыми препаратами они дополняют и усиливают противовоспалительное действие последних.

Интенсивная стимуляция β -адренорецепторов тормозит передачу сигнала (десенситизация рецептора), что приводит к интернированию рецепторов (снижение количества рецепторов на поверхности клеточной мембраны), а в дальнейшем и к прекращению синтеза новых рецепторов (*down*-регуляция). Десенситизация снижает ответ на применение β_2 -адреностимуляторов (на 38–40% после 2 нед приема формотерола и на 54% после аналогичного курса салметерола). Однако вскоре после прекращения стимуляции β -адренорецепторов происходит сравнительно быстрое (несколько часов) восстановление их активности, но в случае *down*-регуляции восстановление нормальной плотности рецепторов на поверхности клеток может занять нескольких суток. Назначение глюкокортикоидов позволяет быстрее (в течение часа) восстановить активность β -адренорецепторов.

Общая характеристика β_2 -адреностимуляторов

(Табл. 16.1.)

Формотерол — полный агонист β_2 -адренорецепторов: после его назначения концентрация цАМФ в клетках увеличивается более чем в 4 раза. Частичные агонисты (сальбутамол, салметерол) увеличивают концентрацию цАМФ только в 2–2,5 раза и уступают полным агони-

Таблица 16.1. Сравнительная характеристика основных β_2 -адреностимуляторов

Свойства препаратов	β_2 -Адреностимуляторы			
	Сальбутамол Фенотерол	Формотерол	Салметерол	Индакатерол
Липофильность (Кр0, моль ⁻¹)	11±5	420±40	12 450±200	—
Свойства агониста	Частичный	Полный	Частичный	Полный
Интервал между приемом и началом бронхорасширяющего действия, мин	1—3	1—3	30	5—30
Продолжительность бронхорасширяющего действия, ч	3—5	12	12	24

стам по выраженности бронхолитического эффекта. Последнее обстоятельство, впрочем, не имеет существенного клинического значения. Однако в ходе клинических исследований было показано, что полный агонист β_2 -адренорецепторов (формотерол) может быть эффективен у больных, не отвечающих на лечение сальбутамолом.

β_2 -Адреностимуляторы с быстрым началом действия (сальбутамол, фенотерол) гидрофильные, благодаря чему активно распределяются в интерстициальной жидкости и очень быстро стимулируют рецепторы. Поэтому бронхолитический эффект наступает сразу после их использования, но его продолжительность небольшая — 3—5 ч, и их из-за этого применяют в режиме «по требованию», но не более 8 ингаляций в течение 2 дней подряд.

Формотерол — препарат с промежуточной липофильностью (гидрофильный и липофильный), также хорошо распределяется в интерстициальной жидкости, но при этом значительная доля препарата накапливается между слоями клеточных мембран, образуя депо, поэтому бронхолитический эффект наступает через 5 мин и сохраняется 10—12 ч. Формотерол предназначен для регулярного использования 2 раза в сутки, обычно в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами: будесонидом или беклометазоном, хотя возможны и дополнительные ингаляции в течение дня в режиме «по требованию» (*SMART*-терапия). Максимально разрешенная доза — 24 мкг 2 раза в сутки. Представлен порошковыми системами доставки: капсульный аэролайзер и турбухалер, а также аэрозольной формой.

Салметерол — это наиболее липофильный β_2 -адреностимулятор. Поступая в клеточные мембраны и распределяясь вдоль них, салметерол активирует β_2 -адренорецепторы, не выходя за пределы клеток, и практически отсутствует в интерстициальной жидкости. Поэтому начало действия препарата замедляется примерно на 30 мин, но сохраняется до 12 ч. Салметерол используют в двукратном режиме (утро—вечер) также в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами (флутиказон). Существует в виде порошковых и аэрозольных систем. Максимальная суточная доза составляет 50 мкг 2 раза в сутки, в редких случаях — 100 мкг 2 раза в сутки. Существуют фиксированные комбинации формотерол + ингаляционный глюкокортикоид и салметерол + ингаляционный глюкокортикоид, которые служат базисными средствами для лечения бронхиальной астмы и тяжелой и среднетяжелой степени ХОБЛ.

Рекомендуемая доза индакатерола для пациентов с ХОБЛ составляет 150 мкг 1 раз в сутки, для более тяжелых больных ХОБЛ — 300 мкг/сут. Фиксированной комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами нет. Представлен в виде капсульной порошковой системы доставки бризхалер.

Применение β -адреностимуляторов у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ имеет ряд различий, которые приведены в табл. 16.2.

Таблица 16.2. Особенности ответа на действие β_2 -адреностимуляторов при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких

Бронхиальная астма	ХОБЛ
Ответ на применение β_2 -адреностимулятора, как правило, >15% (по степени прироста ОФВ ₁ *)	Ответ на применение β -адреностимулятора <15% (по степени прироста ОФВ ₁)
Прием β_2 -адреностимулятора снижает уровень неспецифической гиперреактивности дыхательных путей	Неспецифическая гиперреактивность дыхательных путей, как правило, отсутствует
β_2 -Адреностимуляторы эффективно устраняют симптомы бронхиальной астмы или уменьшают их выраженность	β_2 -Адреностимуляторы незначительно влияют на выраженность симптомов

*ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 с.

Фармакокинетика

Фармакокинетика β_2 -адреностимуляторов зависит от способа применения. При ингаляционном пути введения биодоступность β_2 -агонистов уменьшается из-за того, что часть препарата по различным

причинам не достигает бронхов (адсорбируется в полости рта или покидает дыхательные пути с выдыхаемым воздухом). Биодоступность при этом варьирует в зависимости от типа используемого ингалятора. Так, при применении дозированного аэрозоля в легкие поступает лишь около 20% от дозы, при вдыхании сухой пудры (турбухалер) несколько больше — до 30% от дозы, а при использовании небулайзера — около 5–7%. Поэтому терапевтически эквивалентные дозы сальбутамола при использовании дозированного ингалятора и небулайзера составляют 200 и 2500 мкг соответственно. Кроме того, при применении сальбутамола через небулайзер препарат быстро поступает в кровь, где его концентрация достигает максимума уже через 10 мин после ингаляции, что увеличивает бронхолитический эффект при тяжелой бронхообструкции, когда мелкие бронхи заполнены мокротой и проникновение в них аэрозоля бывает невозможным. При ингаляциях с использованием дозированных аэрозолей непосредственно в легкие поступает около 7% от дозы β_2 -адреностимулятора, еще 3–6% оказывается в альвеолах, а 77% дозы — в орофарингеальной области. Таким образом, учитывая высокую биодоступность β_2 -адреностимуляторов, значительная часть дозы (при ингаляционном применении сальбутамола — до 28%) поступает в системный кровоток. Пиковая концентрация сальбутамола в плазме крови после ингаляции составляет, в зависимости от типа ингалятора, от 2,5 до 8,5 нг/л, что сопоставимо с уровнем концентрации после введения препарата внутривенно. Большинство β_2 -адреностимуляторов подвергается биотрансформации в печени, однако существенного клинического значения это не имеет.

Фармакогенетика

Исследования показывают, что при бронхиальной астме β_2 -адренорецепторы могут быть «нефункциональными». В кодирующей области гена β_2 -адренорецептора обнаружено 9 однонуклеотидных полиморфизмов.

Полиморфизм, обуславливающий аминокислотную замену Arg16Gly, приводит к более выраженному механизму десенситизации с помощью *down*-регуляции. Напротив, аминокислотная замена Gln27Glu ассоциирована с уменьшением десенситизации посредством указанного механизма. При полиморфизме Thr164Ile наблюдается значительное изменение способности рецептора сопрягаться с Ns-белком, что обуславливает сниженную активность аденилатциклазы (на 50%). Замена Asp113Asn приводит к практически полной потере рецепторами

способности связывать как агонисты, так и антагонисты. Напротив, замены аминокислотных остатков Asp79 и Asn318 связаны с резким ухудшением сродства адренорецепторов к агонистам без изменения сродства к антагонистам. Клиническое значение этих полиморфизмов в настоящее время уточняется.

Нежелательные лекарственные реакции

Большинство вызванных β_2 -адреностимуляторами НЛР обусловлены взаимодействием с β_2 -адренорецепторами миокарда (на долю этих рецепторов приходится до 30%, а у больных ХСН — до 50% от общего числа β -адренорецепторов) и кровеносными сосудами. Воздействие препаратов этой группы на ССС заключается в их положительном хронотропном и инотропном воздействии на миокард, периферической вазодилатации (вплоть до коллапса), проаритмогенном действии, проявляющемся в удлинении интервала $Q-T$, а также в снижении концентрации ионов K^+ и Mg^{2+} в крови.

При адекватном уровне кислорода в крови β_2 -адреностимуляторы безопасны даже в очень высоких дозах. Например, после назначения 3200 мкг фенотерола (соответствует 32 стандартным дозам) или 1600 мкг салбутамола (16 доз) не было обнаружено клинически значимых нарушений ритма. Удлинение интервала $Q-T$ на 15–25% от исходного отмечалось только у 5% больных, а удлинение $Q-T$ более чем на 25% вообще не было обнаружено.

В условиях гипоксии риск развития НЛР при использовании β_2 -адреностимуляторов существенно увеличивается. Например, после назначения 800 мкг салбутамола ОПСС у больных снижалось в среднем на 18%, но если при этом больной находился в состоянии гипоксии степень снижения ОПСС достигала 30%. Следует учитывать, что гипоксия приводит к развитию рефлекторной тахикардии и повышению АД. В таких случаях на фоне использования даже невысоких доз β_2 -адреностимуляторов возможно не только усиление тахикардии, но и существует повышенный риск возникновения аритмий, острого коронарного синдрома и гипертонического криза.

Эпидемиологические исследования показали, что использование β_2 -адреностимуляторов может сопровождаться увеличением риска острого инфаркта миокарда (особенно у больных ИБС и тех пациентов, которым β_2 -адреностимуляторы назначены впервые). Среди больных, получавших β -адреноблокаторы, риск оказался меньше, что подтверждает взаимосвязь острого коронарного синдрома с нежелательным влиянием β_2 -адреностимуляторов на миокард.

16.2. м-Холиноблокаторы

м-Холиноблокаторы — это одни из первых средств, применяющихся для лечения бронхообструктивного синдрома. Из пяти подтипов, известных на сегодня м-холинорецепторов, для регуляции тонуса бронхов наибольшее значение имеют три.

- **м₁-Подтип** — рецепторы парасимпатических ганглиев. Их активация сопровождается ускорением передачи нервного импульса.
- **м₂-Подтип** — эти рецепторы располагаются в парасимпатических постганглионарных волокнах. При активации рецепторов этого подтипа прекращается высвобождение ацетилхолина, таким образом они осуществляют торможение в парасимпатических нервных волокнах. Селективная активация холинорецепторов этого подвида *in vivo* вызывает на 80% уменьшение выраженности бронхоспазма, индуцированного повышенной активностью блуждающего нерва. В то же время блокада м₂-рецепторов увеличивает уровень бронхоконстрикции в 5–10 раз.
- **м₃-Подтип** — эти рецепторы располагаются на поверхности мышечных клеток бронхов. При их активации происходит сокращение мышечного слоя бронхов.

Фармакодинамика

Атропин и ипратропия бромид неспецифично блокируют все три подтипа м-холинорецепторов в бронхах. При этом за счет блокады м₂-рецепторов эффективность этих ЛС ниже, чем могла бы быть. Более новый препарат тиотропия бромид отчасти лишен этого недостатка. Он, как и ипратропия бромид, служит антагонистом всех трех подтипов холинорецепторов, но если время полураспада связи с м₁- и м₃-рецепторами у тиотропия бромида составляет 14,6 и 34,7 ч соответственно, то для м₂-рецепторов время полураспада связи всего лишь 3,6 ч. Таким образом, тиотропия бромид обладает временной селективностью по отношению к м₁- и м₃-подвидам холинорецепторов. Кроме того, высокая продолжительность связи этого препарата с холинорецепторами позволяет использовать его 1 раз в сутки, что намного удобнее, чем применение ипратропия бромида 3–4 раза в сутки.

По эффективности бронхолитики этой группы существенно уступают β₂-адреностимуляторам. Ответ на применение м-холиноблокаторов зависит от состояния парасимпатического тонуса. м-Холиноблокаторы более эффективны при лечении ХОБЛ, чем при бронхиальной астме. У больных с тяжелыми обострениями бронхиальной астмы, сопровождающимися десенситизацией β₂-адренорецепторов, м-холиноблокаторы

могут вызвать более выраженный эффект, чем у больных с более легким заболеванием. Удачна комбинация м-холиноблокаторов с β_2 -адреностимуляторами и (или) глюкокортикоидами.

Ипратропия бромид (20 мкг в одной дозе) применяют в виде аэрозольного ингалятора 2–4 раза в сутки в качестве базисного лечения ХОБЛ. Фиксированную комбинацию ипратропия бромид + фенотерол (20/50 мкг) можно использовать в режиме «по требованию», не более 8 ингаляций в сутки (аэрозольная система доставки). Ипратропия бромид и ипратропия бромид + фенотерол существуют в виде растворов для применения посредством небулайзера.

Тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки применяют в качестве базисного лечения ХОБЛ, начиная уже с легкой степени. Существуют капсульный порошковый ингалятор хандихалер (*HandiHaler*) и аэрозольная система доставки Респимат.

Нежелательные лекарственные реакции

Препараты данной группы можно назвать одними из самых безопасных бронхолитиков. Вследствие низкой системной абсорбции НЛР, связанные с системным антихолинергическим действием (тахикардия, сердцебиение, нарушения аккомодации, уменьшение секреции потовых желез, нарушение моторики ЖКТ, задержка мочи), встречаются редко и носят обратимый характер. Однако у пациентов с обструктивным поражением мочевыводящих путей (аденома предстательной железы) повышается риск задержки мочи. Больные изредка отмечают сухость слизистых оболочек полости рта, приступы кашля и парадоксальный бронхоспазм. Есть отдельные сообщения о развитии осложнений со стороны глаз (расширение зрачка, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, боль в глазу) при попадании аэрозоля ипратропия бромида или его комбинации с β_2 -агонистами (Беродуал[®]) в глаза, особенно при использовании через небулайзер.

Контроль эффективности бронхолитического воздействия проводят с помощью определения функции внешнего дыхания (показатели «поток–объем») или пикфлоуметрии. Следует помнить, что у больных ХОБЛ β_2 -агонисты способны уменьшать выраженность одышки и улучшать качество жизни, но при этом существенно не влияют на показатели внешнего дыхания. С другой стороны, потребность в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия представляет собой критерий тяжести состояния больного, на который можно ориентироваться при выборе базисного лечения бронхиальной астмы.

Контроль над безопасностью включает мониторинг ЧСС, АД, проведение ЭКГ и исследование содержания калия в сыворотке крови.

16.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы

Неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы III–IV типа

К неселективным ингибиторам фосфодиэстеразы относятся пролонгированный теофиллин и аминофиллин (Эуфиллин[®]). Механизм действия теофиллина сводится к блокаде ферментов фосфодиэстеразы III, IV и V типов в гладких мышцах дыхательных путей (см. рис. 16.1). В результате этой реакции в миофибриллах увеличивается концентрация цАМФ, что стимулирует работу кальциевого насоса, тем самым снижая концентрацию внутриклеточного кальция. Это приводит к бронходилатации бронхиального дерева. Подавление активности изоферментов фосфодиэстеразы IV типа тормозит высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, в то время как ингибирование изоферментов фосфодиэстеразы III и IV типов подавляет агрегацию тромбоцитов.

Теофиллин также блокирует аденозиновые рецепторы A_1 , A_2 , P_1 , снимая при этом аденозиновый бронхоспазм, тормозит высвобождение катехоламинов из нервных окончаний и увеличивает высвобождение гистамина из клеток легких. Следует отметить, что блокада аденозиновых рецепторов развивается при концентрации теофиллина в крови 10–30 мкг/мл.

Теофиллин **вызывает широкий спектр фармакологических эффектов.**

- **Улучшает бронхиальную проходимость** за счет расслабления гладкой мускулатуры бронхов с последующим снятием бронхоспазма, стабилизацией мембран тучных клеток, торможением высвобождения медиаторов анафилактических реакций, стимуляцией мукоцилиарного транспорта за счет увеличения выделения бронхиальными железами слизи, а также повышения скорости колебания ресничек в проксимальных отделах бронхов.
- **Выступает в роли легкого иммуномодулятора**, повышая количество Т-супрессоров в периферической крови, угнетая пролиферацию Т-лимфоцитов и высвобождения ими ИЛ-2.
- **Оказывает слабое диуретическое действие** за счет повышения почечного кровотока и клубочковой фильтрации.
- **Улучшает систолическую насосную функцию желудочков** (расширяя коронарные артерии), снижая при этом конечно-диастолическое давление в них.

- **Увеличивает силу сердечных сокращений и ЧСС** посредством рефлекторной реакции на снижение ОПСС и прямой стимуляции миокарда.
- **Вызывает расширение легочных сосудов**, снижая давление в малом круге кровообращения. Вследствие этого уменьшается гиперкапния и увеличивается насыщаемость крови кислородом.
- **Улучшается механика дыхания и увеличивается вентиляция** за счет повышения сократимости дыхательных мышц и диафрагмы при возбуждении теофиллином дыхательного центра.
- **Усиливается вентиляция легких в условиях гипокалиемии и при расстройствах дыхания по типу Чейна—Стокса.**
- **Оказывает вазодилатирующее действие**, расширяя сосуды большого круга кровообращения и возбуждая одновременно сосудодвигательный центр продолговатого мозга, влияние которого на АД variabelно.
- **Уменьшает отек слизистой оболочки бронхов.**
- **Расширяет внепеченочные желчные пути.**

Фармакокинетика

Теофиллин — это природный алкалоид с низкой растворимостью в воде. При соединении теофиллина (80%) с этилендиамином (20%) был получен инъекционный раствор аминофиллина с улучшенными растворимостью и абсорбцией препарата. Создание новых пероральных пролонгированных форм существенно повысило безопасность и эффективность его использования. При приеме внутрь аминофиллин хорошо всасывается, его концентрация в плазме крови зависит от дозы и функционального состояния печени. Теофиллин быстро распределяется в периферических тканях. Метаболизм теофиллина характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью (табл. 16.3). На 85–90% он метаболизируется в печени при участии ферментов микросомального окисления (изофермент цитохрома P450 1A2) и ксантиноксидаз; 65% введенной дозы теофиллина связывается с белками плазмы крови (при циррозе печени этот показатель равен 29–37%). Выводится через почки: 90% дозы в виде метаболитов, а 10% — в неизмененном виде. Основные метаболиты теофиллина: 1,3-диметилмочевая кислота (44,3%), 3-метилксантин (12,9%) и 1-метилмочевая кислота (24%). 3-Метилксантин образуется в процессе деметилирования, мочева кислота — путем окисления. Из метаболитов фармакологической активностью обладает 3-метилксантин (30–50% эффективности теофиллина).

Таблица 16.3. Факторы, влияющие на период полувыведения теофиллина

Факторы, влияющие на метаболизм теофиллина	$T_{1/2}$, ч
Здоровые некурящие	4–16 (в среднем 8,7)
Цирроз печени и сердечная недостаточность	20–30
Вакцинация БЦЖ и противогриппозной вакциной, <i>Herpes zoster</i> , пневмония, легочное сердце, богатая белками и витаминами пища	Удлинение
Табакокурение	4,4
Кофеинсодержащие напитки, продукты	Укорочение
Гипертиреоз	Укорочение
Прием теофиллина в утренние часы	$C_{\max}$ через 2 ч
Прием теофиллина в вечерние часы	$C_{\max}$ через 6 ч

При печеночной и почечной недостаточности возможна кумуляция теофиллина в организме. Общий клиренс препарата у некурящих взрослых составляет 0,65 мл/кг в 1 мин, у детей 4–17 лет — 1,4 мл/кг в 1 мин, 1–4 лет — 1,7 мл/кг в 1 мин.

Режим дозирования

- Аминофиллин (внутривенно) служит препаратом выбора для купирования острой тяжелой бронхиальной обструкции:
 - если больной не принимал препарат теофиллина, то аминофиллин вводят внутривенно капельно в ударных (5,6 мг/кг в течение 30 мин) и поддерживающих (0,9 мг/кг в течение 3,5 ч) дозах;
 - если больной принимал препарат теофиллина, то дозу аминофиллина следует снизить на 50% и более.
- Пероральные пролонгированные препараты теофиллина (таблетки или капсулы, содержащие микрокапсулированный теофиллин в дозах 100, 200 и 300 мг) — средства выбора для лечения больных с ночными приступами бронхиальной обструкции, а также для длительного лечения тяжелой обструкции дыхательных путей и легочной гипертензии:
 - при хронической обструкции дыхательных путей лечение начинают с малых доз, постепенно их повышая (при отсутствии НЛР) до достижения желаемого результата. Например, в 1–3-й день лечения назначают 200–400 мг/сут, на 4–6-й день — 400–600 мг/сут.

Теофиллин характеризуется небольшой широтой терапевтического действия. Оптимальный терапевтический эффект (противовоспалительный и бронхорасширяющий) достигается при концентрации препарата в сыворотке крови в пределах 5–20 мкг/мл. При повышении концентрации теофиллина на 1 мкг/мл наблюдается увеличение объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) на 2,5% по отношению к исходному. При введении 1 мг/кг теофиллина его концентрация в сыворотке крови равна 2 мкг/мл, при концентрации выше 20 мкг/мл повышается вероятность развития НЛР. Поэтому необходим лекарственный мониторинг.

Место в клинической практике

В лечении бронхообструктивных заболеваний теофиллин и его производные применяются более 60 лет. Теофиллин короткого действия можно использовать для купирования приступа, хотя он дает эффект существенно позже, чем β_2 -агонисты быстрого действия. Теофиллин можно применять и в качестве дополнительного бронхолитического средства у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы. При добавлении теофиллина к глюкокортикоидам его действие менее эффективно, чем подключение β_2 -агонистов длительного действия, но в то же время теофиллин намного дешевле. Метилксантины эффективны при ХОБЛ, но из-за риска развития НЛР их относят к препаратам второго ряда. Большое количество НЛР связано с отсутствием селективности.

Следует подчеркнуть, что положительным влиянием на течение ХОБЛ обладают только теофиллины длительного действия. Комбинация нескольких бронхорасширяющих средств (например, холинолитики + β_2 -адреномиметики, холинолитики + теофиллины, β_2 -адреномиметики + теофиллины) может повысить эффективность и снизить вероятность развития НЛР, по сравнению с монотерапией.

Последнее время большое значение уделяется роли окислительного стресса в поддержании хронического воспаления и внелегочных проявлений ХОБЛ. Для борьбы с этим состоянием рекомендовано применение препаратов с противовоспалительной активностью. При тяжелой и крайне тяжелой стадии ХОБЛ начинают использовать ингаляционные глюкокортикоиды, однако они не дают такого яркого клинического эффекта, как при лечении бронхиальной астмы. Механизм действия глюкокортикоидов связан с функционированием ферментов, входящих в состав белковых комплексов, активирующих и подавляющих работу генов-мишеней глюкокортикоидов. Эти ферменты (гистоновая ацетилтрансфераза и гистоновая деацетилаза 2-го типа) способствуют

включению и выключению генов, ответственных за синтез провоспалительных медиаторов, путем ремоделирования ядерного хроматина этих генов. Гистоновая ацетилтрансфераза присоединяет ацильные группы к белкам хроматина (гистонам), что приводит к активации генов и выработке клеткой провоспалительных медиаторов. Действие гистоновой деацетилазы 2-го типа прямо противоположно — этот фермент удаляет ацильную группу из концевой части гистона, выключая ген и останавливая выработку провоспалительных цитокинов. Окислительный стресс способствует подавлению активности гистоновой деацетилазы 2-го типа, вследствие чего уровень этого фермента при ХОБЛ может составлять менее 5% от нормы. Подавление активности гистоновой деацетилазы 2-го типа усиливает процессы ацетилирования гистонов и резкого повышения выработки провоспалительных медиаторов альвеолярными макрофагами, а также снижает противовоспалительную эффективность глюкокортикоидов и способствует развитию стероидной резистентности у больных ХОБЛ. Единственный препарат, активирующий гистоновую деацетилазу, это теофиллин, способный вызывать этот эффект даже в низкой концентрации (5 мг/л).

Нежелательные лекарственные реакции

Побочные и токсические эффекты теофиллина зависят от его концентрации в плазме крови.

В концентрации 15–20 мкг/мл теофиллин может вызывать тошноту и изжогу (он стимулирует секрецию соляной кислоты), тремор, головную боль, головокружение, сердцебиение, увеличение диуреза, нарушение сна.

В концентрации 20–35 мкг/мл способствует выраженной тахикардии, тахиаритмии, гипервентиляции легких, обострению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бессоннице, состоянию беспокойства и возбуждения, появлению головной боли, рвоты (вследствие раздражения триггерной зоны или самого рвотного центра и местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка), судорожных приступов.

В концентрации выше 35 мкг/мл могут наблюдаться симптомы гипоксии мозга, заторможенность, судороги, аритмии сердца, развитие сердечно-легочной недостаточности.

Противопоказания: выраженная артериальная гипотензия, пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия, ОИМ, распространенный атеросклероз, судорожные припадки в анамнезе.

Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы

Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы относятся, как и теофиллин, к ингибиторам фосфодиэстераз, но благодаря своей селективности проявляют отличные от него свойства.

Выделяют селективные ингибиторы фосфодиэстераз IV типа (рофлумиласт) и V типа (силденафил, варденафил и тадалафил).

Селективный ингибитор фосфодиэстеразы IV типа рофлумиласт

Различие функций аденилатциклазной системы обеспечивается существованием многочисленных изоферментов фосфодиэстераз (см. рис. 16.2). Фосфодиэстераза IV экспрессируется во всех клетках воспаления (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, Т-клетки CD4⁺ и CD8⁺), а также в гладкомышечных и эпителиальных клетках дыхательных путей, в гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов, в фибробластах и холинергических нервах. Фосфодиэстераза IV служит основным регулятором метаболизма цАМФ практически во всех провоспалительных и структурных клетках, вовлеченных в хроническое воспаление при ХОБЛ.

Фармакодинамика

Рофлумиласт — это высокоселективный ингибитор фосфодиэстеразы IV, тогда как теофиллин — неспецифический ингибитор фосфодиэстераз, оказывающий слабовыраженное действие на фосфодиэстеразу IV. По способности подавлять активность фосфодиэстеразы IV рофлумиласт в сотни и даже тысячи раз превосходит теофиллин, поэтому его можно применять в низких дозах, что обеспечивает лучший профиль безопасности.

Фармакокинетика

Рофлумиласт метаболизируется с образованием основного фармакологически активного метаболита — *N*-оксида рофлумиласта. Связывание с белками плазмы крови составляет 99%. Рофлумиласт активно метаболизируется в два этапа: этап I осуществляется цитохромом P450 (изоферменты 1A2 и 3A4), этап II заключается в конъюгации.

Рофлумиласт и его метаболит не ингибируют цитохром P450, поэтому вероятность значимого взаимодействия крайне мала.

Взаимодействия

Прием индукторов цитохрома P450 (рифампицина, фенobarбитала, карбамазепина, фенитоина) снижает терапевтический эффект рофлумиласта. Одновременный прием с теофиллином повышает общую ингибирующую активность фосфодиэстеразы IV на 8%. Антациды не влияют на всасываемость препарата.

Применение

Применяют по 500 мкг 1 раз в сутки.

Нежелательные лекарственные реакции

Рофлумиласт хорошо переносится. Большинство НЛР относится к легким или умеренным, не требующим отмены препарата, и проходят при длительном его использовании.

К наиболее частым НЛР относятся диарея, тошнота, боли в животе и психические расстройства (тревожность, головная боль, бессонница, депрессия). У некоторых пациентов отмечают снижение массы тела, особенно у пациентов с ожирением, что имеет обратимый характер. Поэтому принимающим рофлумиласт пациентам рекомендовано регулярное взвешивание.

Место в клинической практике

В настоящее время в литературе подытожен некоторый опыт применения селективных ингибиторов фосфодиэстеразы IV типа (циломиласт и рофлумиласт) в пульмонологии. Анализ проведенных исследований показал, что рофлумиласт эффективно снижает частоту обострений, улучшает качество жизни и функцию легких у пациентов с ХОБЛ при совместном применении с бронхолитиками пролонгированного действия (исследования RECORD, M2-124, M2-125, M2-127-LABA, M2-128-LAMA) и при совместном использовании с ингаляционными глюкокортикоидами (исследования M2-111 и M2-112). Рофлумиласт показан в качестве препарата второй линии в комбинации с бронхолитиками и (или) ингаляционными глюкокортикоидами у больных ХОБЛ с ОФВ₁ менее 50% от должного и с частыми обострениями.

Селективные ингибиторы фосфодиэстераз V типа

К препаратам этой группы относятся силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил.

Фармакодинамика

Действие препарата связано с высвобождением оксида азота (NO) как в гладких мышцах легких, так и в гладких мышцах сосудов. Оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня цГМФ (см. рис. 16.1) с последующим усилением кровотока и расслаблением гладкой мускулатуры сосудов и ткани легких. Препараты этой группы служат ингибиторами цГМФ-специфической фосфодиэстеразы V типа (фосфодиэстераза V), которая ответственна за распад цГМФ в тканях, содержащих гладкую мускулатуру. Селективные ингибиторы фосфодиэстераз V типа не оказывают прямого

расслабляющего влияния на гладкую мускулатуру, а активно усиливают расслабляющий эффект NO, что может сопровождаться уменьшением или исчезновением бронхоспазма и снижением давления в легочной артерии.

В эндотелии легочных сосудов находится преимущественно фосфодиэстераза V, в меньшей степени — фосфодиэстераза III и фосфодиэстераза IV. При лечении легочной гипертензии, как первичной, так и вторичной, ранее пробовали назначать многие ингибиторы фосфодиэстераз: винпоцетин, дипиридамо́л, пентоксифиллин, аминофиллин, толафентрин (ингибитор фосфодиэстераз III и IV), но наилучший эффект продемонстрировал ингибитор фосфодиэстеразы V силденафил, который в настоящее время разрешен для лечения этого заболевания. В клинических исследованиях силденафил применяли в разовой дозе 25–100 мг 2–3 раза в сутки, и он вызывал улучшение гемодинамики и толерантности к физическим нагрузкам, а также снижение легочного давления и уменьшение массы правого желудочка у больных легочной гипертензией.

Силденафил можно назначать пациентам с ХОБЛ: прием 150 мг/сут в течение 12 нед увеличивает переносимость физических нагрузок (тест с ходьбой) и уменьшает одышку.

Силденафил также рекомендован больным с легочной гипертензией, у которых неэффективно стандартное медикаментозное лечение (блокаторы медленных кальциевых каналов, сердечные гликозиды, антикоагулянты, кислородотерапия).

16.4. Антилейкотриеновые препараты

Цистеиниловые лейкотриены (лейкотриены C4, D4 и E4) представляют собой биологически активные вещества, относящиеся к числу наиболее важных медиаторов аллергического воспаления. По своей химической природе лейкотриены — это жирные кислоты, за синтез которых из арахидоновой кислоты отвечает фермент 5-липоксигеназа. Из числа эффектов лейкотриенов в дыхательных путях следует упомянуть стойкий бронхоспазм, гиперсекрецию слизи, увеличение проницаемости мелких сосудов. Лейкотриены способствуют таким процессам, как инфильтрация стенок бронхов клетками воспаления и гипертрофия гладкой мускулатуры бронхов. Взаимодействие лейкотриенов с клетками дыхательных путей происходит посредством цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов.

Механизм действия

Существуют антилейкотриеновые препараты с различным механизмом действия: зафирлукаст и монтелукаст представляют собой антагонисты цистеиниловых лейкотриеновых рецепторов I типа (ЦЛТ1-рецепторы), а zileuton[®] ингибирует активность 5-липоксигеназы.

Фармакодинамика

Конкурентные селективные антагонисты ЦЛТ1-рецепторов (зафирлукаст и монтелукаст) ингибируют эффект цистеиниловых лейкотриенов С4, Д4 и Е4, но не воздействуют на рецепторы II типа, отвечающие за взаимодействие с простагландинами и тромбоксанами. Блокаторы ЦЛТ1 способны устранять спазм гладкой мускулатуры бронхов, а также уменьшают проницаемость сосудов и гиперсекрецию слизи, оказывают положительное воздействие на мукоцилиарный клиренс и уменьшают хемотаксис эозинофилов. Для этих препаратов доказана способность предупреждать приступы бронхиальной астмы, вызванные ацетилсалициловой кислотой, контактом с антигенами, физической нагрузкой и холодным воздухом (табл. 16.4).

Таблица 16.4. Влияние антилейкотриеновых препаратов на различные виды бронхоспазма

Виды бронхоспазма	Зафирлукаст	Монтелукаст	Зилеутон [®]
Бронхоспазм, индуцированный лейкотриенами	+	+	—
Бронхоспастический ответ на провокацию аллергенами	+	+	—
Астма физической нагрузки	+	+	—
Бронхиальная гиперреактивность	—	+	+
Холодовая астма	+	—	+
Аспириновая астма	—	+	+

Терапевтический эффект монтелукаста достигается после первой дозы и поддерживается на протяжении 24 ч. Терапевтический эффект зафирлукаста развивается в течение первых недель или дней его приема.

В настоящее время доказана клиническая эффективность применения монтелукаста, зафирлукаста и других антилейкотриеновых препаратов для лечения различных форм бронхиальной астмы (в том числе у детей): атопической, аспириновой, астмы физического усилия.

Антилейкотриеновые препараты успешно применяются в качестве основного средства базисной терапии при бронхиальной астме легкого течения и в сочетании с глюкокортикоидами — при тяжелом течении бронхиальной астмы.

Часть эффектов лейкотриены реализуют через цистеиниловые лейкотриеновые рецепторы II типа. Однако, несмотря на то что ингибитор синтеза лейкотриенов zileuton[®] нарушает действие лейкотриенов независимо от типа рецептора, клинически этот препарат не имеет преимуществ перед антагонистами лейкотриеновых рецепторов I типа.

Фармакокинетика

Все антилейкотриеновые препараты назначаются внутрь. Монтелукаст, зафирлукаст и zileuton[®] всасываются быстро и достаточно полно (табл. 16.5). Монтелукаст и зафирлукаст почти полностью связываются с белками плазмы крови, zileuton[®] — на 93%. Все эти препараты метаболизируются в печени и характеризуются средним $T_{1/2}$, а их экскреция осуществляется преимущественно печенью через желчь.

Таблица 16.5. Основные параметры фармакокинетики антилейкотриеновых препаратов

Показатели	Зафирлукаст	Монтелукаст	Зилеутон [®]
Биодоступность, %	>90	60–70	>90
Связь с белками плазмы крови, %	99	99	93
Метаболизм / активные метаболиты	Метаболизм в печени (CYP2C9). Метаболиты в 10 раз менее активны, чем зафирлукаст	Метаболизм в печени (CYP3A4)	Метаболизм в печени (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4)
$T_{1/2}$, ч	10	3–6	2,5

Нежелательные лекарственные реакции

Антилейкотриеновые средства, как правило, хорошо переносятся. В крупных клинических исследованиях среди пациентов, принимавших зафирлукаст и монтелукаст, частота НЛР не отличалась у пациентов, получавших плацебо. Встречаются единичные случаи возникновения эозинофилии и васкулита, часто совпадающие с уменьшением дозы

глюкокортикоидов, поэтому не исключено, что эти патологии возникли еще до начала применения антилейкотриеновых средств.

Зилеутон[®] также безопасен, однако у 4–5% больных в первые 2 мес лечения отмечается повышение активности ферментов печени.

Лекарственные взаимодействия

Зафирлукаст служит ингибитором изоферментов цитохрома P450 2C9 и 3A4, поэтому при одновременном назначении с препаратами, выступающими субстратами этих изоферментов, возможен целый ряд нежелательных взаимодействий. В частности, при его приеме с теофиллином наблюдается повышение концентрации теофиллина в плазме крови и повышается риск развития НЛР. Теофиллин, в свою очередь, вызывает снижение концентрации зафирлукаста на 30%.

Подавляя активность CYP2C9, зафирлукаст также способен увеличивать концентрацию варфарина, приводя к удлинению протромбинового времени в среднем на 35%. Зилеутон[®] ингибирует изофермент CYP3A4 и при совместном приеме может увеличивать концентрацию препаратов, метаболизируемых этим изоферментом.

Место в клинической практике

Антилейкотриеновые ЛС относятся к препаратам второго ряда при лечении бронхиальной астмы.

16.5. Стабилизаторы мембран тучных клеток

Стабилизаторы мембран тучных клеток ингибируют высвобождение гистамина, лейкотриена C4, простагландина D2 и других биологически активных веществ из различных клеток, находящихся в просвете бронхиального дерева и в слизистой оболочке бронхов. Благодаря этому они обладают умеренным (по сравнению с глюкокортикоидами) противовоспалительным действием. Длительное непрерывное применение этих ЛС уменьшает гиперреактивность бронхов, улучшает бронхиальную проходимость, уменьшает интенсивность и частоту возникновения приступов бронхиальной астмы. Стабилизаторы мембран тучных клеток обладают слабым противовоспалительным эффектом.

Кромоглициевая кислота и недокромил имеют разную химическую структуру, но характеризуются примерно одинаковой эффективностью. При длительном применении 4 раза в сутки они улучшают течение атопической бронхиальной астмы и астмы физического усилия. Эффективность этих препаратов существенно ниже, чем у ингаляционных

глюкокортикоидов. Поскольку эти ЛС плохо проникают через слизистые оболочки, в системном кровотоке они не достигают высоких концентраций, а частота развития НЛР минимальна.

Контрольные вопросы и задание

1. Приведите классификацию бронхолитиков.
2. Какие используются методы оценки эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы и ХОБЛ?
3. Какие НЛР могут вызвать β_2 -адреномиметики?
4. Какие НЛР могут вызвать ингаляционные м-холиноблокаторы?