

Смоленская государственная медицинская академия
Кафедра госпитальной терапии
Кафедра клинической фармакологии

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Пособие для врачей

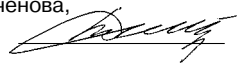
2003

Смоленская государственная медицинская академия
Кафедра госпитальной терапии
Кафедра клинической фармакологии

УДК 616.248

УМО-302
27.05.03

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовской подготовки врачей.

Зам. председателя УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, проректор ММА им. И.М. Сеченова,
профессор  И.Н. Денисов

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Пособие для врачей

Авторский коллектив:

Д.м.н. А.А. Пунин, профессор А.И. Борохов, профессор Р.С. Богачев, к.м.н. А.О. Молотков – кафедра госпитальной терапии СГМА

Профессор Л.С. Страчунский, доцент Л.П. Жаркова, доцент С.Н. Козлов – кафедра клинической фармакологии СГМА

Рецензенты:

И.В. Смоленов – профессор кафедры клинической фармакологии Волгоградской медицинской академии.

Е.И. Шмелев – профессор, заведующий отделом Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН.

Пособие для врачей подготовлено на основе современных отечественных и зарубежных публикаций последних лет и собственных научных данных кафедр госпитальной терапии и клинической фармакологии СГМА. Основные положения пособия представляют собой адаптированный для практических врачей вариант глобальной инициативы по астме (GINA-2002), в котором на основе принципов доказательной медицины представлены классификация, диагностика, лечение и вопросы вторичной профилактики астмы. Особое внимание уделено дифференцированному подходу к организации лечебной тактики при различных вариантах течения астмы, а также методам оценки эффективности проводимого лечения.

Пособие предназначено для обучения и переподготовки терапевтов, пульмонологов и клинических фармакологов.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	6
Введение	7
Актуальность	8
Определение	9
Факторы риска возникновения	9
Ключевые положения патогенеза	10
Диагностика	11
Классификация	13
Астматический статус	15
Лечение	18
Принципы и методы лечения астматического статуса	22
Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при бронхиальной астме	25
1. Препараты, контролирующие течение бронхиальной астмы	25
1.1. Ингаляционные глюкокортикоиды	26
<i>Характеристика препаратов</i>	29
<i>Комбинированная терапия</i>	30
1.2. Системные глюкокортикоиды	32
1.3. Стабилизаторы клеточных мембран	34
1.4. Модуляторы лейкотриенов	36
1.5. Бета ₂ -агонисты длительного действия	38
1.6. М-холинолитики	41
2. Препараты, применяющиеся для купирования приступов бронхиальной астмы	42
2.1. Селективные симпатомиметики	43
<i>Характеристика препаратов</i>	49
<i>Комбинированные препараты с фенотеролом</i>	51
2.2. Неселективные симпатомиметики	52
2.3. Метилксантины	52
<i>Пролонгированные препараты теофиллина</i>	58
3. Препараты, имеющие историческое значение	59
Оценка степени контроля бронхиальной астмы и пикфлоуметрия	60
Заключение	65
Список литературы	66

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АС	астматический статус
БА	бронхиальная астма
ГГНС	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГК	глюкокортикоиды
ДИ	дозированный ингалятор
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИГК	ингаляционные глюкокортикоиды
КОС	кислотно-основное состояние
ЛС	лекарственные средства
мин	минуты
МЛ	модуляторы лейкотриенов
НЛР	нежелательные лекарственные реакции
ПСВ	пиковая скорость выдоха
СГК	системные глюкокортикоиды
СТ	ступенчатая терапия
сут	сутки
ТФ	теофиллин
УР	уровень рекомендаций
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ШДС	шкала дневных симптомов
ШНС	шкала ночных симптомов
ч	часы

ВВЕДЕНИЕ

Методические рекомендации подготовлены на основе материалов Международного Консенсуса по диагностике и лечению бронхиальной астмы (1992), основных положений отчета группы экспертов EPR-2: Ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы (1997), федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система, выпуск III, 2002), обновленной версии отчета рабочей группы национального института США – Сердце, Легкие, Кровь: Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA-2002), современных отечественных и зарубежных публикаций последних лет, материалов клиники госпитальной терапии и кафедры клинической фармакологии СГМА.

При разработке методических рекомендаций использовались принципы доказательной медицины, основанные на рейтинге достоверности оценки клинических исследований.

Рейтинг оценки клинических рекомендаций в системе доказательной медицины

Уровень рекомендаций		Уровень доказательности
A	Рекомендации основываются на данных, полученных в крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, материалах метаанализа нескольких рандомизированных контролируемых исследований	I
B	Удовлетворительный уровень доказательности, основанный на небольших рандомизированных контролируемых исследованиях	II
C	Доказательства основываются на исследованиях «случай-контроль», когортных исследованиях, а также на экстраполяциях исследований I-II уровня	III
D	Доказательства основаны на отчетах экспертных групп, консенсусах специалистов, отдельных клинических наблюдениях	IV

В системе доказательной медицины конкретные клинические рекомендации по диагностике и лечению различных заболеваний имеют свою градацию силы и убедительности доказательств. Они, обычно, обозначаются латинскими буквами, и их рейтинг напрямую зависит от уровня доказательности исследований, на которых построена рекомендация. Например, рекомендации, основанные на результатах исследований, относящихся к I уровню доказательности, обозначаются – буквой А, II уровню – В, и т. д.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания. В общей популяции она встречается более чем у 5% населения, значительно варьируясь в различных географических регионах мира от 1 до 30%. Низкая заболеваемость БА в России (по данным официальной статистики БА встречается у 1-2% населения страны) не отражает истинной картины. Проведенные в последние годы эпидемиологические исследования в Москве, Новосибирске и других городах России свидетельствуют о наличии симптомов БА у 5-7% населения.

Основная причина гиподиагностики обусловлена существовавшими длительное время взглядами на БА как заболевание, обязательным проявлением которого является приступ экспираторного удушья. Другие симптомы болезни (преходящий дыхательный дискомфорт, затруднение дыхания на выдохе, приступообразный кашель, сухие, преимущественно экспираторные дискантовые хрипы, чаще в утренние часы) расценивались как проявления хронического обструктивного (астмоидного или астматического) бронхита или предастмы. Такое представление неизбежно сужало круг больных, относившихся к БА, усложняло диагностику и препятствовало адекватному лечению. Как следствие этого – преобладание тяжелых форм заболевания, высокий процент выхода на инвалидность, низкое качество жизни больных.

Обеспокоенность мирового сообщества медицинскими, социальными и экономическими последствиями заболевания послужили одной из причин принятия национальных программ по борьбе с БА. Всемирная организация здравоохранения и Международный экспертный совет разработали Глобальную стратегию по профилактике и лечению БА – GINA. Однако фармако-эпидемиологические исследования, проведенные в России, свидетельствуют о значительном несоответствии между научно обоснованными рекомендациями и практическим положением дел в лечении этой категории больных.

Данные методические рекомендации направлены в помощь практическому врачу в реализации достижений науки в практическое здравоохранение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Согласно современным представлениям, БА рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в возникновении которого играют роль многие клетки и субклеточные элементы. Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения.

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Различают внутренние и внешние факторы, индуцирующие БА (**индукторы**).

Внутренние факторы:

- генетическая предрасположенность (существует достаточно подтверждений, что БА является генетически детерминированным заболеванием с риском наследования 35-70 %);
- атопия (выработка повышенного количества антител Ig E – реагины, как реакция на контакт с внешними аллергенами, выражается возростанием уровня общего и специфического Ig E в сыворотке и положительной реакцией на кожные прик-тесты с использованием стандартизованных аллергенов);
- гиперреактивность дыхательных путей (т.е. состояние, при котором просвет бронхов сужается слишком сильно в ответ на провоцирующие вещества, контролируется геном 5q и наследуется, как правило, совместно с атопией, также порождается или выявляется хроническим воспалительным процессом в дыхательных путях);
- пол (в детстве БА встречается чаще у мальчиков, различие по полу исчезает после 10 лет, а в пубертатном периоде и у взрослых астма чаще встречается среди девушек и женщин);
- расовая принадлежность (различия встречаемости БА среди этнических групп в большей степени обусловлены не расой, а подверженностью лиц аллергенам и диетическим факторам вследствие географического расположения и социально-экономических условий жизни).

Внешние факторы:

- домашние аллергены (домашняя пыль, животные, тараканы, грибки, плесень, дрожжи);
- внешние аллергены (пыльца, грибки, плесень, дрожжи);
- профессиональные сенсибилизаторы, курение (активное, пассивное);
- воздушные поллютанты;
- респираторные инфекции (респираторно-синтициальная вирусная инфекция у детей раннего возраста);

Факторы, провоцирующие обострение БА (триггеры) или являющиеся причиной сохранения симптомов:

- все обозначенные индукторы БА, такие как респираторные вирусные инфекции (особая роль отводится респираторно-синтициальному вирусу, риновирусу, вирусу гриппа);
- физическое усилие и гипервентиляция;
- метеофакторы;
- медикаменты (НПВС, В-блокаторы);
- пища, пищевые добавки;
- диоксид серы;
- психоэмоциональное напряжение;
- раздражители (аэрозоли, испарения краски).

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА

- БА, независимо от тяжести, является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей.
- Воспаление дыхательных путей ассоциировано с гиперреактивностью, бронхиальной обструкцией и респираторными симптомами.
- Воспалительный процесс ведет к формированию бронхиальной обструкции, которая может быть представлена острым генерализованным бронхоспазмом, отеком слизистой бронхов, формированием хронических слизистых пробок, перестройкой стенки бронха.
- Атопия, гиперпродукция антител Ig E как реакция на воздействие аллергенов окружающей среды, является одним из важнейших факторов развития БА.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика астмы основывается на клинических, функциональных и лабораторных данных.

Клинические признаки БА варьируются и зависят от тяжести течения заболевания, интенсивности воздействия триггеров и индукторов, фазы заболевания (обострение, ремиссия), а также проводимого лечения.

При легком течении астмы клинические признаки заболевания не носят строго специфического характера. Пациенты отмечают наличие кашля, который может носить постоянный или эпизодический характер. Кашель провоцируется при контакте с индукторами (домашняя пыль, шерсть животных, пыльца растений, плесень) или усиливается при воздействии триггеров (вирусная инфекция, физическая нагрузка). Иногда пациенты отмечают дыхательный дискомфорт, указывают на снижение толерантности к физической нагрузке, отмечают эпизоды хрипов в груди. Как правило, аускультативная картина мало информативна, однако после теста с гипервентиляцией (пациента просят глубоко дышать с форсированным выдохом) или физической нагрузкой (например, после приседаний) на высоте выдоха можно выслушать сухие свистящие хрипы, самостоятельно исчезающие через несколько минут после пробы. Кроме того, обращают внимание на наличие признаков атопического синдрома, сопутствующего астме (заложенность носа или ринорея, чихание, покраснение глаз или слезотечение и др.).

При среднетяжелой и тяжелой астме клинические признаки заболевания носят более постоянный характер, влияя на повседневную жизнь больного. Наряду с кашлем появляются эпизоды затрудненного дыхания, вплоть до развития приступов экспираторного удушья. Наиболее частыми симптомами заболевания при среднетяжелом и тяжелом течении астмы являются свистящие хрипы в груди и одышка экспираторного характера. В легких выслушиваются сухие свистящие хрипы, изменяющие локализацию и тональность в процессе аускультации и особенно после приема бронхорасширяющих средств.

Наряду со свистящими хрипами, при тяжелом течении заболевания можно выявить другие признаки нарушения бронхиальной проходимости или проявления дыхательной недостаточности: одышку, цианоз, затруднения при разговоре, тахикардию, вздутие грудной клетки, включение в дыхание вспомогательной мускулатуры, втяжение межреберных промежутков.

Для проведения дифференциальной диагностики рекомендуется использовать ряд вопросов, позволяющих отличить астму от других синдромосхожих заболеваний:

- 1) Бывают ли у пациента повторяющиеся приступы свистящих хрипов?

- 2) Бывает ли у пациента мучительный кашель по ночам?
- 3) Бывают ли у пациента свистящие хрипы или кашель в результате воздействия аэроаллергенов или поллютантов?
- 4) «Спускается ли в грудь» или продолжается более 10 дней простуда?
- 5) Наступает ли облегчение в результате антиастматического лечения?

Положительные ответы на поставленные вопросы свидетельствуют в пользу астмы.

Для подтверждения диагноза БА и оценки тяжести состояния у всех больных с явлениями бронхообструктивного синдрома следует проводить исследование функции внешнего дыхания (УР – С).

Функциональные исследования позволяют выявить обструкцию дыхательных путей (при легком течении астмы может отсутствовать), наличие обратимого компонента обструкции, вариабельность бронхиальной проходимости или признаки гиперреактивности бронхов.

Согласно рекомендациям экспертов GINA (УР – D) *обратимый характер бронхиальной обструкции* оценивается по результатам динамики функциональных показателей через 15 мин после ингаляции B_2 -агониста (сальбутамол и др.), для которой характерен прирост $ОФВ_1$ более 12 % и ПСВ более 15 %. При отсутствии положительной динамики на B_2 -агонист (встречается у больных с длительным стажем заболевания или при сочетании астмы и хронического обструктивного бронхита) возможно проведение тест-терапии с преднизолоном в течение 10-14 дней. Увеличение $ОФВ_1$ более чем на 20 % под воздействием лечения преднизолоном является специфичным диагностическим критерием астмы.

Верификация гиперреактивности бронхов осуществляется с использованием провокационных тестов (УР – С): стандартный тест с физической нагрузкой, фармакологические тесты с бронхоконстрикторами – гистамином, метахолином и др. Тест считают положительным при снижении пиковой скорости выдоха (ПСВ) более чем на 15 % от исходных значений.

Для оценки *вариабельности бронхиальной проходимости* проводится суточное мониторирование ПСВ с помощью пикфлоуметра. Наиболее информативен данный метод при среднетяжелом и тяжелом течении астмы, для которой характерен разброс ПСВ 20-30 % и более.

Лабораторные тесты направлены на определение аллергического статуса больного. Для выявления сенсибилизации к индукторам проводятся кожные тесты с аллергенами (бытовыми, пыльцевыми, грибковыми и др.). Подтверждением атопического компонента заболевания является высокий титр *Ig E*. Возможно выявление в мокроте или бронхоальвеолярной жидкости (что информативнее) высокого содержания эозинофилов. На воспаление в дыхательных путях указывает определение в выдыхаемом воздухе высокого уровня оксида азота или окиси углерода.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно Международной классификации болезней (X пересмотр, ВОЗ, Женева, 1996 г.), выделяется:

J 45.0 БА с преобладанием аллергического компонента

J 45.1 Неаллергическая БА

J 45.8 Смешанная БА

J 45.9 БА не уточненная

J 46. Астматический статус (острая тяжелая БА)

С практической точки зрения принципиальное значение имеет деление БА по степени тяжести заболевания, так как именно это определяет тактику ведения больного.

Степень тяжести течения БА определяют по следующим критериям:

до начала лечения:

- количество дневных и ночных симптомов;
- кратность использования B_2 -агонистов короткого действия;
- выраженность нарушений физической активности и сна;
- величины показателей бронхообструкции ($ОФВ_1$, ПСВ);
- суточные колебания ПСВ.

при проведении противовоспалительной терапии:

– по оптимальному объему противовоспалительной терапии (например, доза ИГК), позволяющей обеспечивать контроль над течением заболевания. Если контроль установлен, доза ИГК снижается, а степень тяжести течения БА пересматривается.

По степени тяжести различают:

1. **Интермиттирующая БА**
2. **Легкая персистирующая БА**
3. **Средней тяжести персистирующая БА**
4. **Тяжелая персистирующая БА**

Интермиттирующая БА*: кратковременные непостоянные симптомы менее одного раза в неделю, ночные – не чаще 2 раз в месяц, нормальные показатели $ОФВ_1$ (ПСВ), разброс показателей $ОФВ_1$ и ПСВ < 20%.

Легкая персистирующая: симптомы чаще одного раза в неделю, но реже одного раза в день, ночные симптомы чаще 2 раз в месяц, обострения могут

* Группу больных с интермиттирующей БА составляют преимущественно пациенты с аллергией, имеющие периодические контакты с аллергеном. При отсутствии контакта симптомы заболевания не проявляются.

влиять на физическую активность и сон, $ОФВ_1$ и $ПСВ > 80 \%$ должных величин, суточный разброс этих показателей до 20% .

Средней тяжести персистирующая: ежедневные симптомы, обострения могут влиять на физическую активность и сон, ночные симптомы чаще одного раза в неделю, ежедневные ингаляции B_2 -агонистов короткого действия, $ОФВ_1$ или $ПСВ - 80-60 \%$ должных величин, суточный разброс этих показателей $20-30 \%$.

Тяжелая персистирующая: ежедневные симптомы, регулярные обострения, регулярные ночные симптомы, ограничение физической активности, $ОФВ_1$ или $ПСВ < 60 \%$ должных, суточный разброс этих показателей $> 30\%$.

Пациентов с тяжелым течением БА, длительное время принимающих системные стероиды, в практической медицине часто относят к группе так называемой стероидозависимой БА. Данный термин является дискуссионным, однако четко указывает на особенности течения болезни и используемый фармакотерапевтический режим.

В рамках тяжелой персистирующей БА выделяют варианты, так называемой «сложной» БА:

1. **Острая тяжелая БА** с повторными приступами. Клиническая картина характеризуется приступами тяжелой и прогрессивно ухудшающейся обструкции, не отвечающей на должную терапию.
2. **Хронически сложная БА**, характеризующаяся монотонным течением с редкими острыми тяжелыми обострениями, но значительно влияющая на качество жизни в связи со слабым клиническим ответом на максимально активное лечение.
3. **Хаотичная и непредсказуемо нестабильная (хрупкая) БА**. Характеризуется острыми внезапными приступами, развивающимися в течение менее чем трех часов без видимой причины и на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой БА. Для хрупкой, или «brittle», БА характерна значительная вариабельность $ПСВ$ (более 40% в течение дня на протяжении 50% времени за период наблюдения), несмотря на применение высоких доз ИГК.
4. **Фатальная БА** характеризуется наличием тяжелых приступов удушья с высоким риском смертельного исхода вследствие быстрого развития респираторных и метаболических нарушений.

Фазы течения:

1. Фаза обострения.
2. Фаза нестабильной ремиссии.
3. Фаза ремиссии.
4. Фаза стабильной ремиссии.

В формулировке основного диагноза должны найти отражение форма БА (например, атопическая, или неаллергическая БА), степень тяжести заболевания (например, тяжелая персистирующая БА), фаза течения (например, обострение). В диагнозе следует также отразить осложнения БА: дыхательную недостаточность и ее форму (гипоксемическая, гипоксемически-гиперкапническая), астматический статус и др. При достижении контроля за БА с помощью стероидных препаратов целесообразно указывать поддерживающую дозу противовоспалительного средства (например, ремиссия на дозе 800 мкг беклометазона в сутки).

АСТМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС

Под астматическим статусом (АС) понимают тяжелый астматический приступ, резистентный к обычной для пациента терапии бронходилататорами, ведущий к нарушениям газового состава и кислотно-основного состояния (КОС) крови.

Бронхиальная обструкция при АС обусловлена:

- 1) острым генерализованным бронхоспазмом;
- 2) подострым отеком слизистой бронхов;
- 3) обтурацией бронхов слизистыми пробками.

Среди *основных факторов*, приводящих к развитию АС, выделяют:

1. Интенсивное воздействие триггеров, а именно:
 - индукторов (аллергенов);
 - вирусной респираторной инфекции;
 - психоэмоциональных факторов;
 - неблагоприятных метеорологических влияний.
2. Ошибки в лечении БА:
 - прекращение приема поддерживающей дозы системных глюкокортикоидов (СГК);
 - злоупотребление симпатомиметическими препаратами;
 - назначение противопоказанных при БА лекарственных средств (*B*-блокаторы, аспирин и др).

Клиническая картина АС характеризуется тремя синдромами: респираторным, циркуляторным и нейропсихическим.

Респираторный синдром при АС проявляется:

- некупирующимся приступом экспираторного удушья;
- экспираторной одышкой (от 30 до 60 дыханий в мин);
- выраженным «серым цианозом»;
- вынужденной позой, когда грудная клетка находится в положении максимального вдоха;

- участием в дыхании всей дыхательной мускулатуры;
- свистящими сухими хрипами, а во второй стадии — «немым легким»;
- прекращением отделения мокроты;
- профузным потом на лице и шее;
- тяжелой острой дыхательной недостаточностью гипоксемически-гиперкапнического типа, которая резко контрастирует со скудными аускультативными и рентгенологическими данными.

Циркуляторный синдром при АС проявляется:

- уменьшением амплитуды или даже исчезновением пульса во время вдоха;
- синусовой тахикардией — более 120 уд/мин;
- повышением систолического АД до 200-220 мм рт. ст. (пульмоногенная гипертензия) или, напротив, его снижением, что свидетельствует о крайне тяжелом состоянии;
- значительной разницей систолического АД на плечевой артерии во время вдоха и выдоха;
- признаками острого легочного сердца: перегрузкой правых камер сердца (ЭКГ) и дилатацией их (ЭхоКГ);
- нарушениями проводимости (блокада правой, реже левой ножки пучка Гиса) и возбудимости сердца (наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы), что усугубляется передозировкой симпатомиметиков, применяемых при БА.

Нейропсихический синдром при АС проявляется:

- возбуждением, затем торможением, которое может прогрессировать до развития коматозного состояния;
- беспокойством и тревогой;
- дрожью в конечностях;
- частым развитием перед гипоксически-гиперкапнической комой эпизодов психомоторного возбуждения с отказом от проводимой терапии, судорог и потерей сознания.

По особенностям возникновения и течения выделяет **две формы АС: анафилактическую и метаболическую**. При первой из них преобладают иммунологические или псевдоаллергические реакции с высвобождением большого количества медиаторов (поэтому она и обозначается как анафилактическая). При второй — ведущее место занимает функциональная блокада В-адренергических рецепторов.

Анафилактическая форма АС — это аллергическая реакция реактинового типа или псевдоаллергическая реакция на различные экзогенные факторы (аспирин и др.), она характеризуется:

- быстрым появлением и нарастанием бронхообструкции, преимущественно за счет бронхоспазма;
- быстрым появлением и нарастанием клинической симптоматики;

- быстрым появлением и нарастанием артериальной гипоксемии.

Метаболическая форма АС характеризуется:

- постепенным (в течение нескольких дней и даже недель) развитием клинической симптоматики;
- бронхообструкцией, преимущественно за счет отека слизистой бронхов и дискринии;
- резистентностью к бронхолитикам;
- сохранением в определенном объеме двигательной активности, хотя она в высшей степени затруднена;
- функциональной блокадой В-адренергических рецепторов: отсутствие ответа на применение симпатомиметиков с развитием НЛР данной терапии (синдром «рикошета» и «закрытого объема», характерные для неселективных препаратов — изопrenalина, орципреналина и др.).

В клиническом течении выделяют **три стадии АС:**

I стадия (относительная компенсация) характеризуется:

- сохранением сознания;
- развитием длительно не купирующегося бронхолитиками приступа экспираторного удушья или умеренно выраженными одышкой, цианозом, потливостью;
- определением легочного звука с коробочным оттенком, выслушиванием ослабленного дыхания, сухих рассеянных дискантовых хрипов
- появлением на ЭКГ признаков перегрузки правых камер сердца;
- гипервентиляцией, умеренной гипоксемией ($pO_2 = 60-70$ мм рт. ст.), нормо — или гипокапнией;
- снижением ОФВ₁ или ПСВ до 30 % от должной величины;
- отсутствием мокроты;
- возможным возникновением ателектазов, что особенно характерно в детском возрасте, появлением болей в мышцах плечевого пояса, грудной клетки и брюшного пресса.

II стадия (декомпенсация, или «немое легкое») характеризуется:

- тяжелым состоянием;
- вздутием грудной клетки;
- аускультативно — зонами «немого» легкого при сохранении дистанционных хрипов;
- неспособностью говорить и двигаться;
- нарастанием бронхообструкции (ОФВ₁ < 20 % от должной величины);
- сменой гипервентиляции гиповентиляцией;
- усугублением гипоксемии ($pO_2 \leq 50-60$ мм. рт. ст.), возникновением гиперкапнии ($pCO_2 \geq 50-70$ мм. рт. ст.);
- респираторным или смешанного типа ацидозом;

- увеличением ЧСС до 140 ударов в минуту, появлением парадоксального пульса;
- на ЭКГ признаками перегрузки правых отделов сердца с возможными аритмиями;
- тенденцией к повышению АД, часто значительному.

III стадия (гипоксически-гиперкапническая кома) характеризуется:

- крайне тяжелым состоянием;
- церебральными и другими неврологическими расстройствами;
- с потерей сознания — переходом тахипное в брадипное;
- редким, поверхностным дыханием;
- возбуждением, иногда активным отказом от внутривенных введений;
- прогрессирующим нарастанием одышки;
- резко выраженным цианозом;
- перед потерей сознания — развитием эпилептиформных судорог;
- сохранением аускультативной картины «немого» легкого;
- нитевидным пульсом, гипотонией, коллапсом;
- выраженной гипоксемией ($pO_2 < 40-50$ мм. рт. ст.) и гиперкапнией ($pCO_2 \geq 80-90$ мм. рт. ст. и выше);
- сдвигом КОС в сторону метаболического ацидоза.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных БА проводится длительно, часто пожизненно. Вначале необходимо по возможности предотвратить контакт больного пациента с аллергенами и раздражителями (УР — С). Пациентам следует строго воздерживаться от курения (УР — В), избегать контактов с табачным дымом (УР — С), а также от пребывания в помещении с высокой концентрацией раздражителей во вдыхаемом воздухе (УР-С).

Подход к лечению конкретного больного зависит от его состояния и той цели, которая стоит на данный момент перед врачом. На практике необходимо разграничивать следующие варианты терапии:

- купирование астматического приступа;
- лечение обострения;
- базисная противорецидивная терапия;
- лечение АС.

Для купирования астматического приступа используются бронхолитики, которые применяются самостоятельно пациентом ситуационно в виде дозированного аэрозольного устройства (например, сальбутамол при нетяжелых нарушениях дыхания) или через небулайзер (при тяжелых расстрой-

ствах дыхательной функции). При этом бронхолитики рассматриваются как препараты симптоматической терапии.

Для лечения обострения рекомендуется ступенчатый подход «*step down*», или «сверху вниз» (см. ниже).

Базисная противорецидивная терапия (табл.1) осуществляется путем регулярного применения поддерживающей дозы противовоспалительных лекарственных средств (ЛС), наиболее эффективными из которых являются ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК).

Лечение АС проводится с использованием высоких доз системных глюкокортикоидов (СГК) внутривенно и бронхолитиков при коррекции КОС и газового состава крови с помощью медикаментозных и немедикаментозных средств (кислород, ИВЛ и др.).

Конкретный выбор препаратов, их доз, продолжительности курса лечения осуществляются индивидуально у каждого больного и зависят в первую очередь от тяжести течения заболевания, финансовых возможностей пациента или лечебного учреждения.

Существуют два подхода к назначению противовоспалительных препаратов, в частности, ИГК.

Ступенчатый подход «*step up*», или «снизу вверх», подразумевает назначение минимальных доз ИГК для данной ступени с последующей оценкой эффективности проводимого лечения. В случае неэффективности терапии доза препарата увеличивается до получения клинического эффекта, или происходит его замена на препарат с более выраженной противовоспалительной активностью.

Ступенчатый подход «*step down*», или «сверху вниз», подразумевает назначение максимальной дозы противовоспалительного препарата для данной ступени с последующим снижением дозы до минимальной поддерживающей, обеспечивающей сохранение у пациента критериев хорошо контролируемой БА. Подход «*step down*» является предпочтительным, так как позволяет быстрее устранить клинические симптомы заболевания, сокращает сроки достижения ремиссии, ведет к снижению суммарного количества ЛС на курс лечения обострения и снижает стоимость лечения.

Примером подхода «*step down*» является назначение СГК по схеме «спасительного» курса при лечении тяжелого обострения персистирующей БА. Как правило, назначается преднизолон в дозе 30-60 мг/сутки (или эквивалентная доза другого препарата) в виде однократного приема в течение 2-5 дней, с последующим снижением или отменой препарата при стабилизации состояния. ИГК назначаются одновременно с СГК, так как клинический эффект от их применения проявляется через несколько дней проводимого лечения (через 3-5 дней при назначении флутиказона и через 7-10 дней при использовании беклометазона). Используемая доза ИГК не снижается в те-

Таблица 1. Схема ступенчатого подхода, направленного на достижение и поддержание контроля бронхиальной астмы (GINA, 2002)

Степень тяжести	Ежедневный прием препарата для контроля заболевания	Альтернативные варианты лечения**
На всех этапах терапии для купирования острой симптоматики следует применять ингаляционный B_2-агонист короткого действия*, но не чаще 3-4 раз/день		
Этап 1 Интермиттирующая БА***	Нет необходимости	
Этап 2 Персистирующая БА легкой степени тяжести	ИГК (≤ 500 мкг беклометазона или его эквивалент)	1. Пролонгированный теофиллин или 2. Кромон**** или 3. Модулятор лейкотриена
Этап 3 Персистирующая БА средней степени тяжести	ИГК (200-1000 мкг беклометазона или его эквивалент) + ингаляционный B_2 -агонист длительного действия.	1. ИГК (500-1000 мкг беклометазона или его эквивалент) + пролонгированный теофиллин или 2. ИГК (500-1000 мкг беклометазона или его эквивалент) + пероральный B_2 -агонист длительного действия или 3. Высокие дозы ИГК (> 1000 мкг беклометазона или его эквивалент) или 4. ИГК (500-1000 мкг беклометазона или его эквивалент) + модулятор лейкотриена

Продолжение табл. 1

Степень тяжести	Ежедневный прием препарата для контроля заболевания	Альтернативные варианты лечения**
Этап 4 Тяжелая персистирующая БА	ИГК (200-1000 мкг беклометазона или его эквивалент) + ингаляционный B_2 -агонист длительного действия [†] , при необходимости, один из следующих препаратов: – пролонгированный теофиллин; – модулятор лейкотриена; – пероральный B_2 -агонист длительного действия; – пероральный ГК	

На всех этапах: после достижения контроля БА и удержания его в течение минимум 3 месяцев следует попытаться постепенно уменьшить дозу поддерживающей терапии, чтобы установить минимальные дозы и количество ЛС, требующихся для поддержания контроля.

* – другими вариантами средств неотложной помощи (в порядке возрастания стоимости) являются: ингаляционный антихолинергический препарат, пероральный B_2 -агонист короткого действия;
** – другие варианты лечения рассматриваются как альтернативные и перечислены в порядке возрастания стоимости;
*** – пациенты с интермиттирующей БА, имеющие нетяжелое обострение, при назначении терапии должны расцениваться как имеющие персистирующую БА средней степени тяжести (УР-Д).
**** – к группе кромонов относятся хромогликаг натрия и недокромил натрия

Примечание:

1. Кратность использования B_2 -агонистов короткого действия 3-4 раза в сутки является одним из основных критериев оценки эффективности противовоспалительной терапии. Дальнейшее увеличение потребности в B_2 -агонистах указывает на необходимость увеличения дозы противовоспалительных препаратов.
2. Все ингаляционные препараты должны вводиться через спейсер, что увеличивает их эффективность и снижает риск развития НЛР.

чение трех месяцев после полного устранения клинических и функциональных признаков БА. Только после этого начинается медленное снижение дозы (на 200 мкг каждые 1–3 месяца) до минимальной поддерживающей дозы для данной ступени. Данная доза оставляется как лечебно-профилактическая.

Если на фоне применения ИГК у пациента появляются клинические или функциональные признаки снижения контроля за БА (например, вследствие вирусной инфекции), доза препарата должна быть повышена в 2–3 раза от исходной до полного устранения симптомов.

Другой вариант ступенчатой терапии обострения основан на использовании комбинации B_2 -агониста длительного действия и ИГК. Примером является назначение препарата серетид (250 мкг флутиказона + 50 мкг салметерола) 2 раза в день до полного устранения клинических и функциональных признаков БА. За счет синергизма салметерола и флутиказона клинический эффект серетида эквивалентен назначению флутиказона в дозе 1000 мкг/сутки, что ведет к быстрому устранению клинических признаков заболевания. Через 3 месяца после полного устранения клинических и функциональных признаков БА пациент переводится на монотерапию ИГК (флутиказон по 250 мкг 2 раза в сутки с последующим снижением дозы).

Режим терапии «*step down*» обеспечивает более раннюю и стойкую ремиссию заболевания в короткие сроки, эффективно устраняет постнагрузочные бронхоспастические реакции и в большей степени снижает уровень бронхиальной гиперреактивности, по сравнению с режимом «*step up*».

Изменение существующего режима терапии в сторону увеличения дозы противовоспалительных средств осуществляется при обострении БА. При этом **критериями обострения заболевания следует считать:**

- возрастание потребности в B_2 -агонистах короткого действия более 4 ингаляций за предшествующие 24 часа (по сравнению с обычными дозами);
- увеличение частоты симптомов БА, сочетающееся со снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеренной в утренние часы, более 20 % от индивидуальной нормы, на протяжении 3-х и более суток.

ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АСТМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА

АС является показанием для немедленной госпитализации и интенсивной терапии больного.

Основными принципами терапии АС являются:

- немедленное введение СГК в сочетании с бронходилататорами короткого действия;

- контролируемая гидратация и оксигенотерапия;
- коррекция расстройств газообмена и кислотно-основного обмена;
- коррекция расстройств гемодинамики.

Комплексная терапия АС включает:

- внутривенное введение ГК;
- введение B_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол) через небулайзер;
- внутривенное медленное введение метилксантинов (аминофиллин);
- инфузионную терапию;
- при анафилактической форме – парентеральное введение адреналина;
- оксигенотерапию;
- при гиповентиляции и гиперкапнии – ИВЛ;
- при присоединении легочной бактериальной инфекции – антибактериальные препараты.

Системные глюкокортикоиды (СГК) являются базисными препаратами при АС. При их применении необходимо руководствоваться следующими принципами:

- назначение высоких доз эффективнее, чем низких;
- введение должно быть начато незамедлительно;
- стартовая доза преднизолона составляет до 8 мг/кг массы тела (но не менее 120 мг) в виде болюса, затем каждые 3–6 ч вводится по 2 мг/кг до клинического улучшения; далее производится постепенное уменьшение дозы (на 25–30 % в сутки) до минимальной поддерживающей;
- терапия СГК внутрь проводится из расчета 0,5 мг/кг по преднизолону с последующим постепенным уменьшением дозы;
- терапия может проводиться другими СГК в эквивалентных дозах;
- при крайне тяжелом состоянии пациента и малой эффективности указанных лечебных мероприятий проводится пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг).

B_2 -агонисты короткого действия (предпочтительнее – сальбутамол) вводятся ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера (устройство для перевода жидкости в аэрозоль с размером частиц 3–5 мкм). При этом достигается пролонгирование ингаляции, отпадает необходимость обязательной синхронности вдоха, производится увлажнение дыхательных путей пациентов. Доза сальбутамола в растворе для ингаляционной терапии составляет 2,5–5 мг 3–4 раза в сутки.

Аминофиллин (эуфиллин), относящийся к группе метилксантинов, по-прежнему остается средством, активно применяемым при АС:

- начальная доза – 5–6 мг/кг в/в медленно (в течение 20 мин);
- дополнительная – 1,0 мг/кг/ч каждые 1–2 часа;
- далее 0,7–1,3 мг/кг/ч до улучшения состояния;

- максимальная суточная доза не должна превышать 2,0 г при постоянном контроле за сердечной деятельностью из-за угрозы развития аритмий;
- терапевтическая концентрация теофиллина крови – 10-20 мкг/мл.

Оксигенотерапия в лечении АС:

- показана в случае артериальной гипоксемии (PaO_2 менее 60 мм рт. ст.);
- концентрация O_2 во вдыхаемом воздухе, как правило, 30-35 %;
- скоростью ингаляций O_2 1,0-5,0 л/мин, под контролем газометрии артериальной крови через 20-30 мин от начала кислородотерапии, не допуская увеличения $PaCO_2$ более чем на 10 % и снижения pH менее 7,25.

Оксигенотерапия считается эффективной, если уровень PaO_2 более 80 мм. рт. ст. и SO_2 более 90 %.

При наличии признаков бронхиальной инфекции и отсутствии аллергических реакций назначается антибактериальная терапия.

Вспомогательная ИВЛ показана в случае сохранения артериальной гипоксемии (PaO_2 менее 60 мм. рт. ст.), прогрессирования артериальной гиперкапнии на фоне кислородотерапии, а также при выраженном утомлении дыхательной мускулатуры. С целью профилактики экспираторного коллапса мелких бронхов, снижения чрезмерных энергетических затрат при дыхании у пациентов с высоким уровнем спонтанного положительного давления в конце выдоха рекомендуется использование внешнего положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) в пределах 5-9 см вод. ст. под контролем гемодинамических показателей.

При отсутствии эффекта пациента переходят на ИВЛ. **Показаниями к переводу пациента на ИВЛ при АС являются:**

- нарушение сознания;
- фатальные аритмии сердца;
- остановка сердца;
- прогрессирующий ацидоз;
- прогрессирующая гиперкапния ($PaCO_2$ более 53 мм рт. ст.);
- рефрактерная гипоксемия (PaO_2 менее 60 мм рт. ст.);
- угнетение дыхания;
- ЧДД более 40 /мин;
- возбуждение;
- выраженное утомление дыхательной мускулатуры.

Основная проблема, которая возникает во время проведения ИВЛ у больных АС, – возможность воздушной травматизации (инсуфляции) легких. В этой связи рекомендуется придерживаться следующей тактики:

- проводить ИВЛ, не допуская развития высокого давления в дыхательных путях (более 35 см вод. ст.);
- частота вентиляции не должна превышать 6-10 в мин;
- дыхательный объем – 6-8 мл/кг.

Разрешение АС в результате адекватно проведенной терапии, как правило, наступает в течение нескольких часов от начала лечения: начинает отделяться вязкая мокрота, количество которой на фоне интенсивной гидратации в сочетании с ингаляцией O_2 значительно возрастает, нормализуются пульс, АД, дыхание, PaO_2 .

Причинами смерти больных при АС могут быть:

- прогрессирование бронхиальной обструкции, в большинстве случаев за счет хронических слизистых пробок, нарушения кислотно-основного баланса, газового состава крови, развитие гипоксемически-гиперкапнической комы;
- нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков, асистолия), связанные с передозировкой и неправильным введением B_2 -агонистов короткого действия и аминофиллина;
- пневмоторакс, острое легочное сердце.

Кроме этого, **к летальному исходу приводят тактические ошибки врачей:**

- позднее и в недостаточном объеме назначение ГК;
- назначение седативных препаратов, что угнетает дыхательный центр и ведет к остановке дыхания;
- избыточная инфузионная терапия;
- усиление бронхоспазма во время санационной бронхоскопии;
- прогрессирование бронхолегочной инфекции на фоне ИВЛ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

1. ПРЕПАРАТЫ, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Препараты, контролирующие течение заболевания, принимаются ежедневно и длительно, что позволяет достичь и поддерживать ремиссию БА. К ним относятся противовоспалительные препараты (ингаляционные и системные глюкокортикоиды, стабилизаторы клеточных мембран, модуляторы лейкотриенов) и бронходилататоры длительного действия (B_2 -агонисты длительного действия, пролонгированные теофиллины). В настоящее время наиболее эффективными препаратами для контроля БА являются ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК).

1.1. Ингаляционные глюкокортикоиды

Ингаляционные ГК в настоящее время являются основными лекарственными средствами для базисного лечения БА. Их эффективность доказана десятилетиями клинической практики у миллионов больных БА (УР – А). Применение ИГК базируется на мощном местном противовоспалительном действии, следствием которого является улучшение функции легких, снижение гиперчувствительности бронхов, ликвидация (или значительное снижение) клинических симптомов заболевания, тяжести обострений и, как следствие этого, – улучшение качества жизни.

Имеющиеся опыт использования ИГК позволяет сформулировать ряд положений, характеризующих данную группу препаратов в рамках доказательной медицины:

- Назначение ИГК позволяет повысить величину ПСВ и уменьшить потребность в бронхолитиках (УР – А).
- Лучший уровень контроля за течением БА достигается при использовании более высоких доз ИГК (УР – А).
- Позднее начало лечения ИГК в последующем иногда ведет к более низким результатам функциональных тестов (УР – С).
- Доказана высокая эффективность ИГК при назначении 2 раза в день, при применении ИГК 4 раза в день в той же суточной дозе эффективность лечения возрастает незначительно (УР – А).
- ИГК следует рекомендовать тем пациентам, у которых обычная потребность в применении B_2 -агонистов короткого действия составляет 2-3 раза в день и больше (УР – А).
- Первоначальная доза ИГК обычно должна составлять 400-1000 мкг/сут (по беклометазону), при более тяжелом течении БА можно рекомендовать более высокие дозы (до 2000 мкг/сут беклометазона) или начинать лечение СГК (УР – С).
- При достижении положительного эффекта доза ИГК постепенно снижается до минимальной, обеспечивающей контроль за проявлениями БА (УР – С).
- Снижение дозы ИГК следует осуществлять после того, как состояние пациента оставалось устойчивым в течение 3 месяцев, уменьшая дозу постепенно, на 25-50 % от исходной (УР – С).
- При обострении БА дозу ИГК следует увеличить в 2-4 раза (УР – D), или назначить СГК в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут (по преднизолону) (УР – А). Повышенная доза препарата должна сохраняться на протяжении 10-14 дней (УР – С).

- ИГК в низких и средних дозах редко вызывают клинически значимые НЛР и обладают благоприятным соотношением риск/польза (УР – А).
- Применение спейсера и полоскание полости рта снижает риск НЛР ИГК (УР – D).

Ингаляционные ГК нельзя использовать для купирования приступа БА, так как их эффект развивается медленно – в течение 1 недели, а максимальное действие отмечается примерно через 6 недель от начала терапии.

Для ингаляционного введения используются преимущественно **беклометазон, будесонид и флутиказон**; значительно реже применяются **флунизолид** и **триамцинолона ацетонид**.

Фармакодинамика. ИГК обладают выраженным местным противовоспалительным эффектом, в основе которого лежит снижение синтеза и высвобождения лейкотриенов и простагландинов; ингибирование выработки цитокинов; торможение активации молекул адгезии; снижение проницаемости капилляров; предотвращение прямой миграции и активации клеток воспаления. Кроме того, ИГК снижают гиперреактивность бронхиального дерева, повышают число и чувствительность B_2 -рецепторов гладкой мускулатуры бронхов, а также ослабляют парасимпатическую (М-холинергическую) стимуляцию бронхов.

Фармакокинетика. При ингаляционном введении только 10-20 % ГК достигают дыхательных путей и оказывает местное противовоспалительное действие. Эта часть препарата практически полностью поступает в системный кровоток. Остальные 80-90 % задерживаются в полости рта и затем проглатываются. При использовании спейсера степень проникновения препарата в бронхи увеличивается, а осаждение в полости рта резко сокращается. После всасывания в ЖКТ значительная часть препарата подвергается пресистемному метаболизму в печени. Минимальную системную биодоступность имеет флутиказон (< 1%), максимальную – флунизолид (> 20 %) (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика ингаляционных глюкокортикоидов (Applied Therapeutics, 1995)

Препарат	Местная активность	Системная биодоступность (%)	Период полужизни в плазме (ч)
Беклометазон	5	< 5,0	15
Флунизолид	>1	20	1,6
Триамцинолон	1	Нет данных	0,5-1,0
Будесонид	10	10	2,0-2,8
Флутиказон	10	<1,0	Нет данных

Таблица 3. Дозы ингаляционных глюкокортикоидов у взрослых

Препарат	Доза (мкг/сут)		
	низкая	средняя	высокая
Беклометазон	200-500	500-1000	> 1000
Будесонид	200-400	400-800	> 800
Флунизолид	500-1000	1000-2000	> 2000
Флутиказон	100-300	300-600	> 600
Триамцинолон	400-1000	1000-2000	> 2000

ГК различаются по мощности противовоспалительного действия и биодоступности после ингаляционного введения. Сравнение доз различных ИГК затруднено из-за различной продолжительности их действия и относительно «плоского» характера кривых дозозависимости. В табл. 3 приведены примерные эквивалентные дозы ИГК, позволяющие в случае необходимости заменить один препарат на другой. Так, примерно с равнозначным клиническим эффектом, 500 мкг флунизолида могут быть заменены 200 мкг беклометазона или 100 мкг флутиказона. Если возникает необходимость в повышении дозы ИГК, необходимо помнить, что кривая зависимости клинического эффекта от дозы ИГК относительно плоская, особенно в области высоких доз, поэтому целесообразнее добавлять к ИГК препарат другого класса, предпочтительнее длительно действующий B_2 -агонист (УР – А).

Нежелательные реакции. ИГК практически не вызывают системных реакций, присущих пероральным препаратам. Только при длительном использовании их в высоких суточных дозах они могут оказывать незначительное угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС). Низкая системная активность связана с их быстрой инактивацией в печени и, частично, в легких.

Местные реакции отмечаются редко:

- Дисфония (< 2 %), обусловленная миопатией мышц гортани, обратима и проходит самостоятельно через 2-3 недели применения препарата или при отмене.
- Орофарингеальный кандидоз (< 2 %). Факторы риска: пожилой возраст, ингаляции более 2 раз в день, одновременное назначение антибиотиков и/или СГК внутрь.
- Спорадический кашель за счет раздражения верхних дыхательных путей (< 4 %).

Меры профилактики: полоскание полости рта и гортани после ингаляции, использование спейсера.

Характеристика препаратов

БЕКЛОМЕТАЗОН

Рассматривается как «золотой стандарт» среди ИГК. Несмотря на минимальное системное действие, при длительном (более 10 лет) применении беклометазона в дозах 1000-2000 мкг/сут у взрослых пациентов отмечены умеренные явления остеопороза, сравнимые с таковыми при приеме внутрь преднизолона в суточной дозе 5-10 мг.

Дозировка: ингаляционно – 200-1600 мкг/сут в 2-4 приема. На 2-й ступени лечения используются низкие/средние, а на 3-й – максимальные суточные дозы.

Формы выпуска

Дозированные ингаляторы, содержащие в дозе 50, 100 (*альдецин, беклат, бекломет, бекотид*) и 250 мкг (*беклофорте*) беклометазона дипропионата.

Ротадиски (блистеры из фольги), содержащие порошок в разовых дозах 100 и 200 мкг (*бекодиск*), ингалируются с помощью специального ингалятора – дискхалера.

ФЛУТИКАЗОН

Среди всех ИГК имеет наибольший аффинитет к глюкокортикоидным рецепторам. По сравнению с беклометазоном характеризуется в 2 раза более сильным и быстрее (на 3-5-е сутки) развивающимся местным противовоспалительным действием. Достижение равного клинического эффекта происходит при использовании флутиказона в дозе 1/2 от дозы беклометазона. За счет низкой биодоступности флутиказон обладает минимальными системными эффектами. Контролируемые исследования показали, что даже в дозе 2000 мкг/сут флутиказон не влияет на уровень кортизола в крови.

Формы выпуска

Фликсотид – дозированные ингаляторы, содержащие в одной дозе 25, 50, 125 и 250 мкг флутиказона; ротадиски, содержащие в одной дозе 50, 100, 250 и 500 мкг флутиказона.

Фликсоназе – дозированный спрей для интраназального применения, содержащий в одной дозе 50 мкг флутиказона.

Входит в состав комбинированного препарата «*Серетид*».

БУДЕСОНИД

По сравнению с беклометазоном несколько более активен. Менее влияет на функцию надпочечников. Используется в таких же дозах, как беклометазон.

Формы выпуска

Дозированные ингаляторы, содержащие в одной дозе 100 мкг (*пультмикорт*), 200 мкг (*бенакорт*) и 250 мкг (*будесонид-форте*) будесонида.

ФЛУНИЗОЛИД

По местной противовоспалительной активности уступает беклометазону, применяется в более высоких дозах. Вероятность системного действия выше, но развитие кандидоза ротовой полости отмечается реже за счет использования спейсера, входящего в комплект к ингалятору.

Дозировка: ингаляционно 1000-2000 мкг/сут в 2 приема.

Формы выпуска

Дозированный ингалятор со спейсером, содержащий в одной дозе 250 мкг флунизолида (*ингакорт*).

Дозированный ингалятор для интраназального применения, содержащий в одной дозе 25 мкг флунизолида (*синтарис*).

ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИД

По глюкокортикоидной активности триамцинолона ацетонид в 8 раз превосходит преднизолон, хотя сам триамцинолон активнее лишь на 20 %. Как и другие ИГК, быстро инактивируется в печени. В России не зарегистрирован.

Дозировка: ингаляционно – 600-1600 мкг/сут в 3-4 приема.

Формы выпуска

Дозированный ингалятор со встроенным спейсером, содержащий в одной дозе 100 мкг триамцинолона ацетонида (*азмакорт*).

Дозированный интраназальный ингалятор, содержащий в одной дозе 55 мкг триамцинолона ацетонида (*назакорт*).

Комбинированная терапия

Одним из возможных путей повышения эффективности лечения больных БА, в том числе и при лечении вариантов сложной астмы, является применение комбинированной терапии. В настоящее время **наиболее эффективной комбинацией признано сочетание ИГК + B_2 -агонист длительного действия**. Увеличение эффективности терапии достигается благодаря особенностям механизма действия каждого из препаратов, а также их синергизму. Точные механизмы потенцирующего влияния ИГК и B_2 -агонистов длительного действия при их комбинированном назначении продолжают изучаться, однако многие факты, объясняющие высокую эффективность комбинированной терапии, уже являются установленными:

- B_2 -агонисты активируют глюкокортикоидные рецепторы;

- ГК повышают количество B_2 -адренорецепторов за счет стимуляции синтеза соответствующих протеинов и тем самым способствуют усилению бронходилатации в ответ на введение B_2 -агониста;
- в результате синергизма между B_2 -агонистами и ГК отмечается ингибирование продукции цитокинов (ФНО α , ИЛ-8 и др.);
- ГК обладают протекторным эффектом в отношении снижения экспрессии B_2 -адренорецепторов;
- B_2 -агонисты (сальметерол) усиливают угнетающее влияние ГК на аллерген-индуцированную активацию мононуклеарных клеток периферической крови.

Таким образом, комбинация длительно действующего B_2 -агониста и ИГК ведет к благоприятным изменениям фармакодинамики без влияния на фармакокинетические параметры. Поэтому для поддержания определенного уровня глюкокортикоидной активности требуется меньшая доза ГК.

Доказательная медицина о комбинации «ИГК + длительно действующий B_2 -агонист»:

- Включение ингаляционных B_2 -агонистов длительного действия (сальметерол, формотерол) в схему лечения больных БА позволяет достичь лучшего результата по достижению контроля, чем просто увеличение дозы ИГК в два раза (УР – А).
- Ингаляционные B_2 -агонисты длительного действия следует назначать вместо или до повышения дозы ИГК в тех случаях, когда стандартные начальные дозы ИГК не позволяют достичь контроля за БА (УР – А).
- Комбинация «ИГК + длительно действующий B_2 -агонист» улучшает балльную оценку симптомов, снижает ночные проявления БА, улучшает функцию внешнего дыхания, снижает потребность в применении ингаляционных B_2 -агонистов короткого действия и уменьшает число обострений (УР – А).
- Применение ИГК и B_2 -агонистов длительного действия с помощью одного ингалятора столь же эффективно, как и раздельное введение каждого препарата. Однако использование фиксированных комбинаций более удобно для пациентов, повышает комплаентность, дешевле, чем раздельное применение ИГК и B_2 -агониста длительного действия (УР – В).

СЕРЕТИД МУЛЬТИДИСК

Комбинированный ингаляционный препарат, состоящий из флутиказона и сальметерола. Выпускается в виде порошкового ингалятора со счетчиком доз. Ингаляция активируется вдохом. По эффективности серетид превосходит флутиказон и сальметерол, назначаемые по отдельности. Для обеспечения оптимальных режимов терапии применяют следующие вари-

анты сочетания доз флутиказона и сальметерола: 100 мкг флутиказона + 50 мкг сальметерола, 250 мкг + 50 мкг и 500 мкг + 50 мкг соответственно.

Фармакодинамика, фармакокинетика и НЛР препарата обусловлены входящими компонентами и описаны в соответствующих разделах.

Дозировка: в зависимости от состояния по 1 ингаляции (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона; или 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона; или 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона) 2 раза в сутки.

1.2. Системные глюкокортикоиды

Для контроля тяжелой персистирующей БА может потребоваться длительная пероральная терапия СГК, однако ее применение сопряжено с риском развития серьезных НЛР.

Эффективность применения СГК в лечении больных БА обусловлена следующими факторами:

- быстрое подавление аллергического воспаления в бронхах
- повышение чувствительности B_2 -рецепторов бронхов к симпатомиметикам и катехоламинам
- снижение гиперреактивности бронхов.

Особенности применения СГК при БА:

- При тяжелом приступе СГК следует применять как можно раньше, так как они предотвращают внезапную смерть, снижают вероятность рецидива. В таких случаях более безопасно для больного получить «излишнюю» терапию СГК, чем подвергнуться риску развития потенциально фатального астматического приступа.
- При тяжелом приступе БА необходимо вводить внутривенно один из водорастворимых СГК (преднизолона фосфат, метилпреднизолона сукцинат, дексаметазон), оказывающих быстрый эффект за счет «негеномного» действия. «Негеномный» эффект СГК развивается быстро (от нескольких секунд до нескольких минут в зависимости от дозы), в то время как «геномный» (классический) эффект СГК отмечается только через 1-2 часа после их введения. Для усиления терапевтического эффекта СГК их необходимо комбинировать с B_2 -агонистами и/или аминофиллином. Если нет возможности парентерального введения, больной должен принимать препарат внутрь.
- В ряде случаев прибегают к назначению «спасительного» курса СГК внутрь. Показаниями для проведения «спасительного» курса являются:
 - прогрессивное ухудшение состояния больного и снижение ОФВ₁;
 - снижение ОФВ₁ ниже 60 % от нормы;
 - нарушение сна, вызванное БА;

- сохранение утренних симптомов на протяжении дня;
- снижение эффективности ингаляционных бронхолитиков;
- необходимость введения B_2 -агонистов с помощью стационарного ингалятора или инъекций.

Наиболее предпочтительными для перорального приема являются СГК средней длительности действия – преднизолон, преднизон и метилпреднизолон (табл. 4). В большинстве случаев СГК следует принимать в виде одной утренней дозы. Вторым вариантом является прием большей части препарата (2/3-3/4) утром и оставшейся дозы около полудня. Прием СГК в утренние часы снижает риск угнетения ГГНС и развития остеопороза, поскольку утром ГГНС наименее чувствительна к супрессивному действию экзогенных ГК.

У пациентов с тяжелой персистирующей БА при невозможности обеспечения режима приема СГК внутрь (дезориентированные больные, выраженные возрастные изменения психики) допускается внутримышечное введение водонерастворимых инъекционных препаратов, эффект которых развивается относительно медленно, но сохраняется длительно. Длительность лечебного эффекта зависит от вида используемого препарата (табл. 5), однако во многих случаях эффект может зависеть от индивидуальной реакции пациента и сохраняться более продолжительное время.

Таблица 4. Сравнительная активность системных глюкокортикоидов

Препарат	Эквивалентные дозы	ГК* активность	МК** активность	Период полужизни	
				в плазме (мин)	в тканях (сут)
<i>Короткого действия:</i>					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
Кортизон	25	0,8	1	30	0,5
<i>Средней продолжительности действия:</i>					
Преднизолон	5	4	0,8	200	0,5-1,5
Преднизон	5	4	0,8	60	0,5-1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	200	0,5-1,5
<i>Длительного действия:</i>					
Триамцинолон	4	5	–	> 200	1-2
Дексаметазон	0,75	30	–	> 300	1,5-3
Бетаметазон	0,75	30	–	> 300	1,5-3

* ГК – глюкокортикоидная

** МК – минералокортикоидная

Таблица 5. Средняя продолжительность эффекта водонерастворимых глюкокортикоидов

Препарат	Длительность, дни
Гидрокортизона ацетат	6
Преднизолона ацетат (<i>преднигексал</i>)	8
Метилпреднизолона ацетат (<i>метипред, депо-медрол</i>)	8
Бетаметазона ацетат (<i>целестон хронодозе</i>)	9
Бетаметазона фосфат/дипропионат (<i>дипроспан, флостерон</i>)	14
Триамцинолона ацетонид (<i>кеналог 40, трикорт</i>)	14

Доказательная медицина о применении СГК при БА :

- Все больные с обострением БА, поступившие в стационар по скорой медицинской помощи, должны получать СГК (УР – А).
- СГК при внутривенном и пероральном введении у пациентов с тяжелым обострением БА демонстрируют одинаковую эффективность (УР – А), поэтому при обострениях БА в первую очередь следует использовать пероральные ГК (УР – А).
- Если продолжительность лечения пероральными ГК не превышает 7-10 дней (по некоторым данным – 2 недели), их можно отменять одномоментно (УР – С).
- При тяжелом обострении БА преднизолон назначается в дозе 30-60 мг/сут до тех пор, пока БА не становится контролируемой, а показатели функции внешнего дыхания не возвращаются к исходным. Обычно этот срок составляет 7-14 дней, хотя лечение может быть продолжено до 3 недель (УР – С).

1.3. Стабилизаторы клеточных мембран

К стабилизаторам мембран относятся **хромогликат натрия** (далее хромогликат) и **недокромил натрия** (далее недокромил).

Из обобщенных публикаций в рамках *доказательной медицины* по опыту применения стабилизаторов мембран вытекают следующие положения:

- Хромогликат и недокромил можно применять в качестве альтернативы B_2 -агонистам для предупреждения БА физического усилия (УР – А).
- Не существует убедительных свидетельств, на основании которых можно предпочесть недокромил хромогликату и наоборот (УР – А).
- Хотя недокромил более эффективен, чем плацебо, с учетом степени эффективности он не рекомендуется в качестве препарата первого ряда (УР – А).

- У пациентов с легким течением БА недокромил может являться альтернативой низким дозам ИГК, не обладая присущими последним НЛР (УР – А).
- Кетотифен не рекомендуется для лечения БА (УР – В)

ХРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ

Фармакодинамика. Хромогликат натрия стабилизирует мембраны сенсibilизированных тучных клеток и предупреждает внутриклеточное поступление кальция, вследствие чего тормозит высвобождение из них медиаторов воспаления, обусловленное Ig E-механизмом. Блокирует раннюю и, в меньшей степени, позднюю фазу алергениндуцированного бронхоспазма. Снижает реактивность бронхов, предупреждает рефлекторный бронхоспазм при воздействии некоторых химических агентов (диоксид серы), холодного воздуха, а также на физическую нагрузку.

Таким образом, хромогликат прерывает процессы, приводящие к формированию воспаления и деструкции эпителия, вызывающих развитие астматических реакций. Кроме того, он уменьшает проницаемость сосудов слизистой и ограничивает доступ аллергена и неспецифических стимулов к тучным, нервным и гладкомышечным клеткам слизистой бронхов. Не обладает прямым бронхорасширяющим действием.

Фармакокинетика. Плохо всасывается в ЖКТ (1-3%), но легко абсорбируется в легких. После ингаляции около 90 % препарата оседает в трахее и крупных бронхах. Концентрация препарата в плазме крови достигает максимума через 5-10 мин после ингаляции и затем быстро падает. Выводится из организма в неизменном виде с мочой и желчью приблизительно в равных количествах. Период полувыведения около 1,5 ч. Длительность действия после однократной ингаляции – 5 ч. Для улучшения проникновения в бронхиальное дерево при наличии бронхоспазма за 5-10 мин до ингаляции хромогликата натрия рекомендуется сделать 1-2 вдоха B_2 -агониста короткого действия (сальбутамол и др.).

Место в терапии. Применяется только профилактически: для предупреждения астмы физического усилия, а также при персистирующей БА легкой степени тяжести (как альтернатива низким дозам ИГК). Клинический эффект развивается медленно (проявляется через 2 недели, максимальная выраженность через 4-6 недель) и сохраняется некоторое время после отмены. Эффективность выше у лиц молодого возраста при наличии атопического синдрома.

Нежелательные реакции. Хромогликат натрия, как правило, хорошо переносится. Иногда может отмечаться кашель, обусловленный механическим раздражением верхних отделов дыхательных путей. В капсуле кроме активного вещества содержится наполнитель – лактоза, которая у некоторых пациентов может провоцировать бронхоспазм (неспецифический).

Дозировка. При БА хромогликат применяют для ингаляций в форме порошка с помощью специального ингалятора (спинхалера), дозированного ингалятора или раствора. Назначается 4 раза в день с 4-6 часовыми интервалами.

Формы выпуска

Интал — капсулы по 20 мг, дозированный ингалятор (1 доза — 1 и 5 мг), раствор для нейбулайзера (1 ампула — 20 мг).

Кропоз — дозированный ингалятор (1 доза — 5 мг).

Кромоген легкое дыхание — дозированный ингалятор (1 доза — 5 мг).

НЕДОКРОМИЛ НАТРИЯ

Фармакодинамика. По сравнению с хромогликатом натрия недокромил натрия подавляет активацию и высвобождение медиаторов из большего числа клеток (эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, моноциты, макрофаги, тромбоциты), участвующих в хроническом воспалении бронхов. По выраженности противовоспалительного эффекта в 4-10 раз превосходит хромогликат.

Фармакокинетика. После ингаляционного введения около 90 % препарата оседает в полости рта, трахее, крупных бронхах и лишь около 10 % попадает в легочную ткань. Большая часть препарата проглатывается, но в ЖКТ всасывается лишь около 3 %. Концентрация в плазме достигает максимума через несколько минут после ингаляции. Не метаболизируется, экскретируется с мочой и стулом. Период полувыведения — 1,5 часа.

Место в терапии. См. хромогликат натрия.

Нежелательные реакции. Может отмечаться кашель или кратковременный бронхоспазм, неприятный вкус (15-20 %), тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, головная боль. Местные реакции встречаются редко в виде набухания слизистой носа и чувства раздражения.

Дозировка: ингаляционно, начиная с 2 мг 2 раза в сутки до 4-8 мг 4 раза в сутки.

Формы выпуска

Тайлед — дозированный аэрозоль для ингаляций (1 доза — 2 мг). *Тайлед*

Минт — лекарственная форма с синхронером для детей старше 5 лет и пожилых, имеет приятный мятный вкус.

1.4. Модуляторы лейкотриенов

Модуляторы (в некоторых источниках модификаторы) лейкотриенов (МЛ) представляют собой новое поколение пероральных противовоспалительных препаратов для длительной терапии БА. К ним относятся блокато-

ры рецепторов к цистеинил-лейкотриенам (цисЛТ₁) — **зафирлукаст** и **монтелукаст**, а также ингибитор 5-липооксигеназы **зилеутон**

Основные доказательные данные о применении МЛ:

- МЛ являются альтернативой увеличению доз ИГК при недостаточном контроле за течением БА (УР — А).
- МЛ могут применяться совместно со средними и высокими дозами ИГК (УР — А).
- Нет достаточного количества данных, которые позволили бы отнести МЛ к числу противовоспалительных препаратов первого ряда у больных БА, однако у пациентов, которые не могут принимать ГК, они являются препаратами выбора (УР — D).
- МЛ показаны больным с аспириновой БА (УР — D).

ЗАФИРЛУКАСТ, МОНТЕЛУКАСТ

Используются в лечении БА с конца 90-х годов XX века. Рекомендованы в виде монотерапии на 1-й и 2-й ступенях лечения, и в качестве дополнительной терапии (например, в сочетании с ИГК) — при более тяжелом течении БА. Могут назначаться для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, а также при лечении аспириновой БА.

Фармакодинамика. Блокируют цисЛТ₁-рецепторы гладкой мускулатуры бронхов и других клеток, вследствие чего угнетают эффекты цистеинил-лейкотриенов (С₄, В₄, Е₄), которые высвобождаются из тучных клеток и эозинофилов. Подавляют сократимость гладкой мускулатуры дыхательных путей, уменьшают гиперреактивность бронхов, улучшают функцию легких, снижают выраженность симптомов БА и число эозинофилов в периферической крови.

Фармакокинетика. Хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность зафирлукаста составляет 80 % (в присутствии пищи, особенно жирной, может снижаться в 1,5-2 раза), монтелукаста — 63-75 %. Оба препарата хорошо распределяются в организме, но не проходят через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно через ЖКТ. Период полувыведения зафирлукаста — 10 ч, монтелукаста — 3-6 ч.

Место в терапии. Используются при легком и среднетяжелом течении БА в виде монотерапии, при тяжелом течении — в комбинации с ИГК, при аспириновой астме, а также для профилактики бронхоспазма, провоцируемого физической нагрузкой.

Нежелательные реакции:

- головная боль;
- аллергические реакции;
- боли в животе, тошнота, рвота;

- повышение частоты инфекционных заболеваний (чаще у пожилых);
- гепатотоксичность – повышение уровня трансаминаз, желтуха (при применении зафирлукаста описаны случаи развития лекарственного гепатита);
- гриппоподобный синдром – лихорадка, артралгии, миалгии.

Предупреждения: необходимо с осторожностью применять при беременности, кормлении грудью, тяжелых нарушениях функции печени.

Лекарственные взаимодействия

Зафирлукаст, являясь ингибитором микросомальных ферментов печени, замедляет метаболизм варфарина. В то же время, он не оказывает влияния на метаболизм теофиллина, пероральных контрацептивов. Клинически значимых лекарственных взаимодействий монтелукаста зарегистрировано не было.

ЗИЛЕУТОН

Подавляет синтез лейкотриенов C_4 , D_4 , E_4 и оказывает дополнительное блокирующее действие на лейкотриен B_4 , не характерное для блокаторов цисЛТ₁-рецепторов.

Применяется для лечения легкой персистирующей БА у взрослых и детей старше 12 лет. Менее эффективен, чем монтелукаст и зафирлукаст. В России в настоящее время не зарегистрирован.

Дозировка и формы выпуска МЛ указаны в табл. 6.

1.5. Бета₂-агонисты длительного действия

Данная группа включает два препарата – **сальметерол** и **формотерол**, созданные в конце 80-х годов XX века. Характеризуются высокой селективностью в отношении B_2 -адренорецепторов (табл. 7, 8).

Основные доказательные данные о применении B_2 -агонистов длительного действия при БА:

- B_2 -агонисты длительного действия являются альтернативой увеличению доз ИГК при недостаточном контроле за течением БА, они могут применяться в качестве дополнительной терапии при умеренном и тяжелом течении БА (УР – А).
- Не рекомендуется использовать B_2 -агонисты длительного действия для купирования острых приступов БА (кроме формотерола) и применять их без противовоспалительной терапии (УР – В).
- На фоне применения B_2 -агонистов длительного действия должен быть продолжен прием препаратов короткого действия для купирования симптомов БА (УР – В).

Таблица 6. Формы выпуска и дозировка модуляторов лейкотриенов

Препарат	Торговое название	Форма выпуска	Дозировка	Примечание
Монтелукаст	<i>Сингулар</i>	Табл. 10 мг Жевательные табл. 5 мг	Внутрь 10 мг на ночь	
Зафирлукаст	<i>Аколат</i>	Табл. 20 мг	Внутрь 20 мг 2 раза в сутки	Принимать за 1 ч до или через 2 ч после еды
Зилеутон	<i>Зуфло</i>	Табл. 600 мг	Внутрь 600 мг 4 раза в сутки	Контроль АСТ до лечения и затем ежемесячно в течение 3 месяцев

Таблица 7. Сравнительная активность B -агонистов

Препарат	Сила связывания	
	B_1 -рецепторы	B_2 -рецепторы
Изопреналин	1,0	1,0
Сальбутамол	0,0004	0,55
Формотерол	0,05	20,0
Сальметерол	0,0001	8,5

Таблица 8. Рецепторная селективность B -агонистов

Препарат	Соотношение сродства к B -рецепторам $B_2 : B_1$
Изопреналин	1,0
Сальбутамол	1375
Формотерол	400
Сальметерол	85000

- У большинства больных, получавших сальметерол, удовлетворительный контроль за течением БА достигнут при назначении препарата в дозе 50 мкг 2 раза в сутки (УР – В).
- Применение B_2 -агонистов длительного действия (сальметерол 2 раза в сутки) более эффективно, чем использование B_2 -агонистов короткого действия 4 раза в сутки (УР – А).

- Назначение сальметерола больным с недостаточным контролем за течением БА сравнимо по эффективности с увеличением дозы ИГК в 2 раза (УР – А).

САЛЬМЕТЕРОЛ

Фармакодинамика. По характеру взаимодействия с рецепторами сальметерол отличается от B_2 -агонистов короткого действия. Благодаря высокой липофильности он быстро проникает в мембраны клеток дыхательных путей, где депонируется, вследствие чего задерживается поступление препарата к гладким мышцам и B_2 -рецепторам. Поэтому бронхолитический эффект развивается через 10-30 мин после ингаляции. Увеличенная продолжительность действия сальметерола также обусловлена его депонированием в мембранах в непосредственной близости от рецепторов, что дает возможность препарату взаимодействовать с ними в течение длительного времени. Продолжительность действия составляет 12 ч и не зависит от принятой дозы.

Нежелательные реакции

Встречаются реже, чем у селективных B_2 -агонистов короткого действия:

- головная боль;
- тахикардия, экстрасистолия;
- тремор;
- парадоксальный бронхоспазм;
- сухость во рту, тошнота;
- гипокалиемия (особенно при сочетании с диуретиками, ГК, метилксантинами и у пациентов с гипоксией);
- раздражительность или возбуждение.

Предупреждение

В связи с тем, что в плацебо-контролируемом исследовании получены данные о некотором увеличении риска развития тяжелых приступов БА при применении сальметерола в виде монотерапии, его необходимо обязательно применять в сочетании с ИГК.

Дозировка: ингаляционно 50-100 мкг каждые 12 часов.

Формы выпуска

Серевент – дозированный ингалятор, 1 доза – 25 мкг (60 и 120 доз); порошок для ингаляций по 50 мкг в дозе.

ФОРМОТЕРОЛ

Формотерол по сравнению с сальметеролом обладает меньшей липофильностью, поэтому значительная доля препарата остается в водной фазе и более быстро проникает к B_2 -рецепторам гладких мышц дыхательных путей. Это обеспечивает более быстрое развитие бронхорасширяющего эф-

фекта – через 1-3 мин после ингаляции, что позволяет использовать формотерол не только для профилактики, но и для купирования приступов БА. Продолжительность действия в среднем составляет 12 ч, но зависит от принятой дозы и может снижаться после 4 недель регулярного применения.

Дозировка: ингаляционно 4,5-12 мкг 2 раза в день.

Формы выпуска

Форадил – дозированный ингалятор, 1 доза – 12 мкг; порошок для ингаляций по 12 мкг в дозе.

Оксис Турбухалер – порошок для ингаляций, в 1 дозе 4,5 и 9 мкг.

1.6. М-холинолитики

Данная группа включает **ипратропиум бромид** (далее ипратропиум) и **тиотропиум бромид** (далее тиотропиум), которые используются для профилактики и лечения дыхательной недостаточности преимущественно при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и, реже, при БА.

Согласно основным доказательным данным, М-холинолитики не рекомендуются в качестве препаратов первого ряда для лечения БА, за исключением случаев толерантности к действию B_2 -агонистов (УР – С).

ИПРАТРОПИУМ БРОМИД

Фармакодинамика. Блокируя М-холинорецепторы гладких мышц бронхов, ипратропиум уменьшает их реакцию на ацетилхолин, вызывающий сокращение этих мышц и сужение бронхов. Блокада М-холинорецепторов приводит к снижению активности гуанилатциклазы, что уменьшает синтез цГМФ. Следствием этого является торможение дегрануляции тучных клеток и повышение устойчивости клеток мишеней бронхиального дерева к действию медиаторов воспаления. Ипратропиум снижает объем мокроты, но не влияет на ее вязкость.

Фармакокинетика. Ипратропиум практически не всасывается через слизистую оболочку бронхов и ЖКТ, не проникает через ГЭБ. Бронхолитический эффект развивается в течение 5-30 мин, достигая максимума через 1-2 ч, и продолжается в течение 4-8 часов.

Место в терапии. Является препаратом первой степени при лечении ХОБЛ. Должен применяться длительно, при этом его эффект усиливается, улучшаются клинические симптомы заболевания (диспноэ, утомляемость), снижается частота обострений заболевания.

Ипратропиум менее эффективен при БА, но может использоваться в следующих случаях:

- профилактика приступов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которым нежелательно назначение симпатомиметиков и препаратов теофиллина;
- профилактика приступов ночной астмы (возможно преобладание вагусного компонента);
- профилактика приступов, индуцированных атмосферными поллютантами и химическими раздражителями;
- купирование тяжелого астматического приступа, рефрактерного к монотерапии симпатомиметиками (совместно с B -агонистами).

Нежелательные реакции. В отдельных случаях могут появляться металлический привкус и сухость во рту, при попадании в глаза возможны легкие обратимые нарушения аккомодации и повышение внутриглазного давления.

Дозировка: ингаляционно через дозированный ингалятор — 40-80 мкг 3-4 раза в день, через небулайзер — 0,5 мг 3-4 раза в день.

Формы выпуска

Атровент — дозированный аэрозоль, 1 доза — 20 мкг; раствор для ингаляций, 1 мл — 0,25 мг.

ТИОТРОПИУМ БРОМИД

Новый М-холиноблокатор, сходный по фармакодинамике с ипратропиумом. Обладает более длительным действием, поэтому назначается 1 раз в сутки. Эффект развивается через 30-60 мин., максимальное действие — через 2-6 ч, продолжительность — более 24 ч. В контролируемых исследованиях показано, что тиотропиум превосходит ипратропиум по клинической эффективности при лечении ХОБЛ.

Форма выпуска

Спирива — капсулы с порошком для ингаляций по 18 мкг.

2. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В настоящее время в качестве средств первого выбора для купирования эпизодов бронхоспазма используют селективные B_2 -агонисты короткого действия — сальбутамол, фенотерол, тербуталин. По сравнению с неселективными симпатомиметиками (изопреналин, орципреналин, адреналин), они значительно реже вызывают НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленные стимуляцией B_1 -рецепторов. Следует, однако, учитывать, что селективность в отношении B_2 -рецепторов существенно снижается при назначении больших доз препаратов, при пероральном и парентеральном введении, а также у пациентов с гипоксией.

Фармакодинамика

В результате стимуляции B_2 -адренорецепторов гладкомышечных клеток бронхов активируется аденилатциклаза, повышается внутриклеточное содержание циклического АМФ, что ведет к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и улучшению бронхиальной проходимости. Кроме того, показано, что B_2 -агонисты оказывают мембраностабилизирующий эффект, препятствуя высвобождению простагландина D_2 и лейкотриена C_4 из базофилов и тучных клеток, влияют на мукоцилиарный транспорт (увеличивая частоту колебаний ресничек эпителия), сердечно-сосудистую систему (улучшают систолическую функцию миокарда, снижают сосудистое сопротивление в большом и малом круге кровообращения, снижают бивентрикулярную постнагрузку), улучшают функцию дыхательной мускулатуры (повышают ее силу и выносливость, уменьшают проявления утомления диафрагмы).

2.1. Селективные симпатомиметики

К эталонным селективным симпатомиметикам относятся **сальбутамол** и **тербуталин**, несколько меньшей селективностью обладает — **фенотерол**.

Активируя преимущественно B_2 -рецепторы, в терапевтических дозах они практически не вызывают НЛР, связанных со стимуляцией α - и B_1 -адренорецепторов, таких как тахикардия, нарушения ритма, артериальная гипертония, головная боль и др. Основной их недостаток — короткая продолжительность действия (4-6 ч), требующая частого применения в течение суток и являющаяся причиной низкой концентрации препарата в крови в ночное время.

Место в терапии. B_2 -агонисты короткого действия показаны практически всем больным при купировании приступов удушья.

Отсутствие эффекта от применения B_2 -агонистов короткого действия в домашних условиях связано, как правило, с недостаточными количествами препаратов, проникающими в трахеобронхиальное дерево при использовании традиционных средств доставки или, чаще всего, неправильной техникой применения ингаляторов. Суждение о том, что прогрессирование заболевания связано с передозировкой B -агонистов («синдром рикошета», синдром «запертого легкого»), в настоящее время считается неправомерным. Снижение ответа на B -агонисты также пытались объяснить развитием тахифилаксии, однако в дальнейшем было доказано, что этот феномен, обусловленный снижением числа рецепторов в ответ на их частую стимуляцию, встречается только при использовании некоторых «старых» B -агонистов (адреналин) и не наблюдается у современных препаратов.

Снижение эффективности препарата может развиваться в результате повреждения рецепторов вирусной инфекцией. В данном случае «рефрактерность»

дыхательных путей к B_2 -агонистам будет продолжаться до тех пор, пока не будет назначена адекватная стероидная терапия или не произойдет самопроизвольное восстановление функции рецепторов. Возможной причиной дезрегуляции B_2 -рецепторов является также частый прием B_2 -агонистов, в результате чего их бронхорасширяющий эффект уменьшается и для достижения ответа на препарат требуется большая доза. Очень редко наблюдается парадоксальный бронхоспазм в ответ на применение B_2 -агонистов.

В последние годы широко обсуждается связь регулярного приема ингаляционных B_2 -агонистов и риска неблагоприятных исходов при БА. Исследования, проведенные методом случай-контроль в Новой Зеландии и Канаде, показали, что риск летальных исходов значительно повышен у больных, регулярно принимающих B_2 -агонисты короткого действия, особенно фенотерол.

Таким образом, основными НЛР при применении B_2 -агонистов короткого действия могут быть легочные, а не сердечно-сосудистые, как предполагалось ранее. В настоящее время, по данным Американской академии аллергии и иммунологии, повышенное использование B_2 -агонистов (более 200 доз в месяц) является маркером тяжелой БА, и такие пациенты нуждаются в дополнительной противовоспалительной терапии (ГК).

Основные доказательные данные о применении селективных B_2 -агонистов короткого действия:

- B_2 -агонисты короткого действия являются наиболее эффективными бронхолитиками для купирования симптомов БА и профилактики БА физического усилия (УР – А).
- Несмотря на то, что применение B_2 -агонистов короткого действия приводит к эффективному увеличению ПСВ (УР – А), эти препараты не должны рекомендоваться для постоянного применения в качестве базисной терапии (УР – А).
- Наличие у больного потребности в ежедневном применении B_2 -агонистов является показанием к назначению противовоспалительной терапии (УР – А).
- Пероральные B_2 -агонисты следует рассматривать как препараты второго ряда и применять в случае неэффективности ингаляционных (УР – С).

Пути введения и средства доставки

Успех терапии БА зависит не только от правильного выбора препарата, его дозы, но и от адекватной доставки препарата в дыхательные пути. Симпатомиметики можно назначать ингаляционно, парентерально и внутрь, однако ингаляционный путь введения более предпочтителен (УР – А).

Преимущества ингаляционного применения B_2 -агонистов:

- взаимодействие препарата непосредственно с рецепторами бронхов, минуя системный кровоток;
- более быстрый и сильный бронхорасширяющий эффект;

– меньший риск развития нежелательных реакций.

При ингаляционном введении с помощью дозированных ингаляторов (ДИ) только 10–20 % дозы достигает дистальных бронхов и альвеол. Большая часть препарата оседает в верхних отделах дыхательных путей, проглатывается и может вызывать НЛР.

Эффективность терапии ингаляционными симпатомиметиками прежде всего зависит от техники проведения ингаляции, а именно от степени синхронизации вдоха с моментом поступления препарата. Дети и пациенты пожилого возраста, как правило, не в состоянии правильно освоить и согласовать дыхательный маневр. Им рекомендуют использовать специальные приспособления – спейсеры.

Ингаляционная терапия при комбинации «спейсер-дозированный ингалятор»

Спейсер представляет собой пластмассовый резервуар каплевидной формы, суженная часть которого присоединяется к ингалятору, а расширенная имеет наконечник, вставляемый в ротовое отверстие. Использование спейсера увеличивает проникновение препарата в дыхательные пути (в 7–14 раз при тяжелом обострении БА) (УР – А).

Применение спейсера как средства доставки ЛС нередко позволяет получить эффект не ниже, чем при использовании небулайзера.

Преимуществом такого метода является снижение дозы B_2 -агониста и значительный экономический эффект. Терапия тяжелого обострения БА при помощи комбинации «спейсер – ДИ» значительно дешевле, чем при использовании небулайзера. Достоинством спейсеров является более простая ингаляционная техника, не требующая четкой координации вдоха и выдоха, а также осаждение крупных частиц на стенках спейсера, а не в ротовой полости.

При выборе спейсера преимущество имеют устройства большого объема, около 750 мл, оснащенные однонаправленным клапаном вдоха (например, спейсер Волюматик). Однако необходимо помнить, что на стенках пластикового спейсера создается электростатический заряд, снижающий в 1,5 раза доставку препарата в дыхательные пути, поэтому перед использованием рекомендуется обработка спейсера ионными детергентами.

В качестве альтернативы спейсеру можно использовать пластиковую бутылку емкостью 750–1000 мл.

Однократная доза сальбутамола при использовании спейсера-ДИ обычно составляет 400 мкг, кратность введения может значительно варьировать. Рядом зарубежных авторов при тяжелой БА рекомендуется введение данной дозы сальбутамола каждые 10 мин до общей дозы 7200 мкг в первые 3 ч терапии. По другим рекомендациям, сальбутамол в дозе 400 мкг ингалируют каждые 30 мин первые 3 ч, а в последующие 3 ч – ежечасно. Ответ на данную терапию достигается при использовании 1600 мкг сальбутамола в первые 90 мин.

В настоящее время фирмы-производители осуществляют замену газа-носителя фреона в дозированных аэрозольных устройствах на бесфреоновые формы, так как фреонсодержащие препараты не подлежат перерегистрации Фармакологическим комитетом МЗ РФ по соображениям экологической безопасности.

Ингаляторы системы «Легкое дыхание»

Представляют собой новый вид дозированных, не содержащих фреон, ингаляторов, которые не требуют координации вдоха с доставкой препарата в дыхательные пути. Ингалятор срабатывает автоматически на вдох пациента, имеет скорость выброса в 4 раза ниже, чем обычные ДИ, и поэтому, ингалируемый препарат, создавая облако аэрозоля в приложенном спейсере, не «ударяет» в заднюю стенку глотки и не оседает на ней. При этом увеличивается количество препарата, проникающее в дыхательные пути.

Ингаляционная терапия при помощи порошковых ингаляторов

Существуют порошковые формы препаратов, которые вводятся в дыхательные пути с помощью специальных устройств (спинхалер, дискхалер, турбохалер, аэролайзер, мультидиск). При этом поступление препарата активируется вдохом пациента. Эффективность дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов одинакова (УР – А).

Достоинством порошковых ингаляторов (ингаляторов сухой пудры) является возможность достижения высокой степени проникновения препарата в бронхи – до 17-32 %, однако для правильного проведения ингаляции необходимо создание инспираторного потока не менее 30 л/мин. Известны три поколения порошковых ингаляторов: (1) капсульные – спинхалер, ротхалер, дискхалер; (2) резервуарные – турбухалер, циклохалер, изихалер; (3) мультидозирующие – мультидиск, аккухалер.

Использование капсульных ингаляторов эффективно только при мощности вдоха 30-60 л/мин, что ограничивает их применение у пожилых, пациентов с выраженной эмфиземой и т.д. Резервуарный тип ингаляторов удобнее в применении, так как «работает» при более низкой мощности вдоха (30 л/мин), но не защищен от влаги, имеет ограниченный срок годности после вскрытия упаковки и погрешности в дозировании.

Наиболее совершенным порошковым ингалятором в настоящее время является мультидиск. Он активируется вдохом, имеет счетчик доз, высвобождает стабильную дозу, в дыхательные пути проникает до 30 % от ингалируемой дозы, защищен от влаги, создает низкое сопротивление воздушному потоку и может применяться у больных с тяжелой обструкцией.

Ингаляционная терапия при помощи небулайзеров

Оптимальным способом доставки ингаляционных препаратов является применение небулайзеров, которые обеспечивают превращение жидкой лекарственной формы препарата в аэрозоль с размером частиц 3-5 мкм.

Достоинства ингаляционного введения B_2 -агонистов при помощи небулайзеров:

- Возможность доставки в дыхательные пути большой дозы препарата.
- Отсутствие необходимости выполнения форсированных дыхательных маневров и четкой координации вдоха с высвобождением препарата.
- Возможность использования в ситуациях, когда препарат не может быть доставлен в дыхательные пути при помощи портативных ингаляторов или когда тяжесть состояния пациента не позволяет правильно использовать портативные ингаляторы.

Пациенты ингалируют бронхолитики при помощи маски или загубника, в качестве «рабочего газа» используется воздух и/или кислород, средняя скорость потока – 6-8 л/мин. При использовании небулайзера обычно применяют однократные дозы сальбутамола 2,5-5,0 мг. Эффект развивается как правило в течение 10-15 мин. Если состояние пациента не улучшается, то назначают повторные ингаляции.

Значительная разница в дозах B_2 -агонистов, используемых при применении небулайзеров и портативных ингаляторов, объясняется существенными потерями препаратов при небулизации: около 65 % во время ингаляции и до 20 % задерживается в «остаточном объеме» небулайзера. Поэтому 2,5 мг сальбутамола для небулизации соответствует 400-800 мкг сальбутамола для ДИ.

В ряде случаев B_2 -агонисты применяются в высоких дозах, что объясняется особенностью зависимости доза-ответ: чем более выражена бронхиальная обструкция, тем большая доза бронхолитика требуется для достижения терапевтического эффекта, т.к. отек и воспаление слизистой оболочки дыхательных путей препятствуют доставке препарата к рецепторам. Необходимость повышения кратности введения B_2 -агонистов может быть связано с повышением общего обмена, высоким потреблением кислорода и уменьшением периода полувыведения препарата.

Ингаляции сальбутамола при помощи небулайзера можно использовать не только в условиях стационара или отделения интенсивной терапии, но и на ранних этапах оказания неотложной помощи – в домашних условиях, в машине скорой помощи, что позволяет улучшить качество терапии.

Новым методом лечения тяжелой БА является постоянная небулизация, т.е. длительная, в течение нескольких часов, ингаляция B_2 -агониста через маску небулайзера, в камеру которого с постоянной скоростью подается препарат в смеси с кислородом. Данный метод имеет преимущества, доказанные рандомизированными исследованиями: более простое выполнение ингаляции пациентом, меньший контроль со стороны медицинского персонала, меньший риск НЛР.

Внутривенное введение

В настоящее время доказано, что ингаляционное введение B_2 -агонистов является более эффективным, чем внутривенное, при меньшем риске НЛР. Однако у ряда больных при тяжелой бронхообструкции, обусловленной, главным образом, закупоркой бронхов большим количеством секрета, ингаляционный способ введения препарата не всегда эффективен. В данной ситуации возможно внутривенное введение B_2 -агонистов. Рекомендуется медленная инфузия сальбутамола в дозе 0,5 мг (или 4-8 мкг/кг) в течение 1 ч.

Внутримышечное и подкожное введение

Эти пути введения B_2 -агонистов используются в тех случаях, когда развитие тяжелой бронхиальной обструкции является частью системной аллергической (анафилактической) реакции; нарушено сознание больного и/или имеется угроза остановки дыхания; отсутствует ответ на ингаляционную терапию.

Чаще всего используется адреналин в дозе у взрослых 0,3 мг каждые 20 мин в течение первого часа до достижения бронхолитического ответа или развития НЛР и в последующем через 4-6 ч.

Учитывая, что адреналин относится к неселективным симпатомиметикам и стимулирует A -, B_1 - и B_2 -рецепторы, риск развития сердечно-сосудистых осложнений (тахикардия, аритмия, экстрасистолия) значительно повышен, поэтому его желательно использовать у больных не старше 40 лет и без сердечных заболеваний в анамнезе.

Можно применять тербуталин в разовой дозе 0,25 мг, кратность введения такая же, как для адреналина. Однако тербуталин не имеет преимуществ перед адреналином ни по силе бронхолитического эффекта, ни по частоте НЛР. Он предпочтителен при терапии БА у беременных, так как в отличие от адреналина не ухудшает фетоплацентарный кровоток и не оказывает влияния на плод.

Необходимо помнить, что снижение сердечного выброса и повышение периферического сосудистого сопротивления, которые имеют место при тяжелом приступе БА, могут значительно нарушать абсорбцию подкожно вводимых препаратов.

Пероральное введение

Преимуществами перорального введения B_2 -агонистов являются:

- более длительный бронходилатирующий эффект (6-8 ч);
- возможность назначения пациентам, которым не удастся скоординировать акт вдоха с моментом ингаляции;
- использование у пациентов, которые не могут адекватно оценить получаемую и необходимую дозу, что может привести к передозировке;
- возможность более выраженного снижения тонуса дистальных бронхов.

Как правило, используется у детей, больных пожилого и старческого возраста. Однако указанные преимущества отчасти нивелируются более частым развитием мышечного тремора и других НЛР. С целью уменьшения их риска лечение обычно начинают с половинной дозы препарата.

Нежелательные реакции

Со стороны **сердечно-сосудистой системы**: тахикардия — чаще (до 30 %) при парентеральном введении, предсердная и желудочковая экстрасистолия, удлинение интервала Q-T и уплощение зубца T на ЭКГ, снижение диастолического и повышение систолического АД. Риск сердечно-сосудистых осложнений значительно увеличивается при гипоксемии, поэтому назначение B_2 -агонистов должно сопровождаться адекватной оксигенотерапией.

Метаболические нарушения. У некоторых пациентов отмечается повышение уровня свободных жирных кислот в плазме крови (дозозависимое).

Возможно развитие гипокалиемии за счет перемещения ионов калия из экстрацеллюлярного пространства в клетки (в основном — скелетных мышц). Данный эффект связан с прямой стимуляцией натриево-калиевых насосов, локализующихся в мембранах миоцитов.

Иногда выявляется гипергликемия, не зависящая от секреции инсулина, что может быть связано с увеличением числа B_2 -рецепторов в секреторных клетках поджелудочной железы с одновременным снижением их количества в бронхах.

Гипоксемия. Развивается в результате B_2 -индуцированной легочной вазодилатации, стимуляции скелетных мышц и увеличения потребления ими кислорода. Однако она не является противопоказанием для терапии B_2 -агонистами.

Со стороны ЦНС: головная боль, возбуждение, тремор.

Характеристика препаратов

САЛЬБУТАМОЛ

Один из самых селективных B_2 -агонистов короткого действия. Влияние его на частоту сердечных сокращений в 7-10 раз меньше, чем у орципреналина.

Фармакокинетика. При приеме внутрь хорошо всасывается, максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. Частично метаболизируется в ЖКТ и печени. При ингаляционном введении бронхорасширяющий эффект развивается непосредственно после введения, максимум действия — через 40-60 мин, продолжительность — 4-6 ч.

Дозировка: ингаляционно с помощью ДИ по 1-2 вдоха (100-200 мкг) не более 6 раз в сутки; с помощью небулайзера по 2,5-5 мг в физиологическом растворе в течение 5-15 мин не чаще 4 раз в сутки; внутрь 8-16 мг/сут; внутримышечно по 500 мкг с интервалом 4 ч; внутривенно болюс 250 мкг с последующей инфузией 5-20 мкг/мин.

Формы выпуска

Вентолин, сальбутамол – дозированные ингаляторы, 1 доза – 100 мкг.

Вентолин «Легкое дыхание» – 1 доза – 100 мкг.

Вентодиск – ротадиски по 200 и 400 мкг.

Вентолин небулы – по 2,5 мг.

Вольмакс, сальбутамол – таблетки по 2; 4 и 8 мг.

ФЕНОТЕРОЛ

Несколько превосходит сальбутамол по активности и длительности действия. Имеет сходный с ним аффинитет к B_2 -адренорецепторам, но в 10 раз меньшую селективность, что и определяет более частое развитие НЛР и худшую переносимость.

Дозировка: ингаляционно 100-200 мкг (1 вдох) не более 3-4 раз в сутки.

Формы выпуска

Дозированные ингаляторы по 100 и 200 мкг в 1 дозе (беротек).

Входит в состав комбинированных препаратов «Дитек», «Беродуал» и «Дуовент».

ТЕРБУТАЛИН

Близок по фармакодинамике и фармакокинетике к сальбутамолу.

Дозировка: ингаляционно 500 мкг каждые 4-6 ч; внутрь 2,5-5 мг 3-4 раза в сутки.

Формы выпуска

Бриканил – порошок мультидозовый ингалятор турбухалер, по 500 мкг в 1 дозе.

«Айронил Седико» – таблетки по 2,5 мг.

ОРЦИПРЕНАЛИН

По сравнению с сальбутамолом, тербуталином и фенотеролом имеет меньшую селективность в отношении B_2 -рецепторов, более длительный период полувыведения и более высокую биодоступность при приеме внутрь. Эффект развивается через 10-15 мин после ингаляционного введения, достигает максимума через 1,5-2 часа и сохраняется на протяжении 3-6 часов.

Дозировка: ингаляционно 0,75-1,5 мг (1-2 дозы) не более 3 раз в сутки; внутрь 10-30 мг 2-4 раза в сутки; парентерально 0,25-1,0 мг.

Формы выпуска

Дозированный ингалятор по 750 мкг в 1 дозе; таблетки по 20 мг; раствор для инъекций по 500 мкг/мл (*астмопент*).

Комбинированные препараты с фенотеролом

ДИТЕК

Кроме фенотерола содержит хромогликат натрия (стабилизатор мембран).

Используется в основном для профилактики приступов БА, иногда для снятия удушья при легкой и среднетяжелой формах БА. Хорошо переносится благодаря сниженной дозе фенотерола. В редких случаях отмечаются тремор пальцев рук, беспокойство, сердцебиение.

Дозировка: ингаляционно по 2 вдоха 4 раза в день.

Форма выпуска

Дозированный ингалятор, в 1 дозе – 0,05 мг фенотерола и 1,0 мг хромогликата натрия.

БЕРОДУАЛ

Состоит из фенотерола и ипратропиума бромиды. Комбинация двух бронхолитиков позволяет уменьшить дозу B -агониста и, следовательно, снизить риск развития НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы. Эффект развивается быстрее, чем у ипратропиума, максимум действия наступает через 1-2 ч после ингаляции, продолжительность – более 6 ч. Беродуал показан для поддерживающей терапии и для устранения удушья преимущественно при ХОБЛ, реже при БА.

Дозировка: ингаляционно по 1-2 вдоха 3-6 раз в день; для купирования приступа – 2 вдоха, при необходимости через 5 мин еще 2 вдоха. Следующую ингаляцию можно проводить не ранее, чем через 2 ч.

Форма выпуска

Дозированный ингалятор, в 1 дозе – 0,05 мг фенотерола и 0,02 мг ипратропиума.

ДУОВЕНТ

Ингаляционный препарат, содержащий в 1 дозе 0,1 мг фенотерола и 0,04 мг ипратропиума. По свойствам близок к беродуалу. Применяется по 1-2 вдоха 3-4 раза в день.

2.2. Неселективные симпатомиметики

К неселективным симпатомиметикам относятся **адреналин, эфедрин и изопреналин**. Причем два последних в настоящее время практически не применяются и представляют исключительно исторический интерес.

АДРЕНАЛИН

Фармакодинамика. Стимулирует A -, B_1 - и B_2 -рецепторы. Влияя на B_2 -рецепторы гладких мышц бронхов, вызывает бронходилатацию. Воздействуя на B_1 -адренорецепторы, адреналин оказывает выраженное кардиостимулирующее действие, что неблагоприятно при БА. Активируя A -адренорецепторы сосудов, повышает их тонус, увеличивает периферическое сосудистое сопротивление, приводя к повышению АД.

Фармакокинетика. Адреналин инактивируется в стенке желудка и кишечника. При подкожном введении всасывание замедлено в связи с сильным местным сосудосуживающим действием. Наиболее эффективно внутримышечное введение, т.к. в сосудах мышц преобладают B_2 -адренорецепторы, стимуляция которых приводит к расширению сосудов и улучшению всасывания адреналина. Бронхорасширяющее действие развивается спустя 3-5 мин и сохраняется в течение 30-40 мин. Адреналин метаболизируется в печени, неактивные метаболиты выводятся почками.

Место в терапии. В настоящее время адреналин используется редко. Его назначают при анафилактических реакциях, лечении острого астматического приступа в случаях, когда B_2 -агонисты (ингаляционные или парентеральные) недоступны или неэффективны. Однако риск развития НЛР, особенно у пациентов с гипоксией, значительно выше.

Нежелательные реакции. Со стороны ЦНС — тревога, страх, напряженность, беспокойство, головокружение, головная боль, тремор. Со стороны сердечно-сосудистой системы — тахикардия, нарушения ритма, гипертензия, сердечная недостаточность.

Дозировка: внутримышечно, подкожно или внутривенно взрослым 0,1-0,3 мл на одно введение. Повторное введение не ранее, чем через 20-30 мин.

Форма выпуска

Ампулы по 1 мл 0,1% раствора.

2.3. Метилксантины

К метилксантинам, применяемым при БА уже на протяжении более 50 лет, относятся природный алкалоид **теофиллин (ТФ)** и его полусинтетическое производное — **аминофиллин**.

ТЕОФИЛЛИН

В нашей стране препараты теофиллина и по сей день применяются довольно часто, в то время как за рубежом предпочтение отдают симпатомиметикам и ИГК. Стремление отодвинуть на более поздний срок назначение ТФ объясняется его недостатками — необходимостью в многократном приеме внутрь, резкими колебаниями концентрации в крови, небольшой широтой терапевтического действия, высокой частотой НЛР.

В настоящее время используются две лекарственных формы теофиллина: препараты быстрого, но короткого действия, которые могут применяться в качестве дополнительных бронходилататоров при неэффективности B_2 -агонистов, и пролонгированные препараты с замедленным высвобождением активной субстанции, применяющиеся для профилактики ночных приступов.

Фармакодинамика

Механизм действия. Бронходилатирующий эффект ТФ обусловлен несколькими механизмами: угнетением фосфодиэстеразы (рост концентрации цАМФ в миофибриллах); снижением содержания ионов кальция в цитоплазме (захват митохондриями); ингибированием продукции простагландинов и высвобождения гистамина; повышением чувствительности B_2 -адренорецепторов; усилением образования адреналина; взаимодействием с пуриновыми рецепторами (конкуренция с аденозином). Показано, что аденозиновый антагонизм может иметь отношение к некоторым НЛР ТФ, таким как сердечные аритмии, гиперсекреция желудочного сока, гастроэзофагальный рефлюкс.

Влияние на бронхолегочную систему. ТФ снижает мышечный тонус бронхов, повышает сократительную способность диафрагмы и межреберных мышц, стимулирует дыхательный центр. Увеличивается мукоцилиарный транспорт, нормализуется газовый состав крови, увеличивается сродство гемоглобина к кислороду.

Выраженность бронходилатирующего эффекта ТФ зависит от концентрации препарата в сыворотке крови:

< 5 мкг/мл	минимальный (как правило, клинически незначимый) эффект;
10-20 мкг/мл	отчетливый терапевтический эффект;
15-20 мкг/мл	наряду с терапевтическим эффектом могут отмечаться НЛР.

Установлено, что при провокации аллергеном ТФ оказывает слабый эффект в отношении немедленной астматической реакции, но при этом значительно ослабляет позднюю астматическую реакцию (через 6-14 ч после ингаляции аллергена). У пациентов с ночной БА при приеме одной вечерней дозы ТФ отчетливо наблюдается подавление ночного повышения гиперреактивности бронхов.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. ТФ увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, повышает сердечный выброс. Благодаря вазодилатирующему действию увеличивается коронарный кровоток, улучшается кровоснабжение почек, и, как следствие, отмечается умеренный диуретический эффект. В то же время ТФ повышает сопротивление мозговых сосудов с одновременным уменьшением их кровенаполнения и церебральной оксигенации, что сопровождается снижением внутричерепного давления. У больных с ХОБЛ и легочной гипертензией ТФ вызывает снижение давления в системе легочной артерии, что ведет к уменьшению содержания CO_2 в крови и увеличению ее оксигенации.

Влияние на ЖКТ. ТФ снижает моторику кишечника, расслабляет пищеводный сфинктер, что провоцирует гастроэзофагальный рефлюкс. Кроме того, усиливается секреция гастрина и соляной кислоты.

Влияние на мочевыделительную систему. Улучшается почечный кровоток и увеличивает количество первичной мочи. Несколько подавляется реабсорбция натрия в проксимальных и дистальных канальцах.

Фармакокинетика

ТФ удовлетворительно всасывается в ЖКТ. Максимальный эффект при пероральном приеме развивается через 2 ч и продолжается до 4-6 ч. При внутривенном введении эффект развивается в течение 30 мин. При в/м введении ТФ частично выпадает в осадок в тканях, в результате чего развивается болезненность в месте введения, а всасывание осуществляется медленно и непостоянно. Хорошо проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Метаболизм осуществляется в печени с участием микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450. У новорожденных около 50 % введенной дозы экскретируется с мочой в неизменном виде, что связано с недостаточной активностью ферментов печени.

Нелекарственные факторы, влияющие на фармакокинетику:

1. **Возрастные особенности.** У новорожденных отмечена низкая скорость метаболизма и элиминации ТФ. С возрастом клиренс увеличивается и к 4 годам значительно превышает таковой у взрослых. У детей старшего возраста и у взрослых почечная экскреция неизменного ТФ составляет всего 10 %. Период полувыведения у новорожденных составляет 30 ч, у детей 1-6 лет — около 3 ч, 6-12 лет — приблизительно 6 ч.
2. **Пол.** У мужчин клиренс ТФ на 20-30 % выше, чем у женщин.
3. **Курение.** У курящих клиренс ТФ в 2 раза выше, чем у некурящих, что связано с индукцией цитохрома Р-450. Период полувыведения укорачивается. Поэтому дозы и кратность введения ТФ у курильщиков должны быть значительно больше.
4. **Патологические состояния:**
 - сердечная недостаточность: снижение клиренса ТФ;

- цирроз печени, гепатит: удлинение периода полувыведения и увеличение объема распределения ТФ;
- гипопротеинемия: увеличение концентрации ТФ в крови;
- гипертиреоз: увеличение скорости элиминации ТФ в 4 раза;
- гипотиреоз: уменьшение скорости элиминации ТФ в 1,5 раза;
- лихорадка: замедление выведения ТФ;
- грипп: значительное увеличение периода полувыведения, связанное с инактивацией системы цитохрома Р-450 интерфероном, продукция которого усиливается при гриппе.

5. Характер пищи:

- высокое содержание белков и жиров: ускорение метаболизма ТФ;
- высокое содержание углеводов: замедление метаболизма ТФ.

5. Время суток:

в ночное время замедляется всасывание и ускоряется элиминация ТФ.

Лекарственные взаимодействия

- а) **взаимодействия при всасывании:** при сочетании с антацидами снижается скорость абсорбции ТФ, но степень всасывания не изменяется;
- б) **взаимодействия в процессе метаболизма:**
 - скорость метаболизма повышается при одновременном применении барбитуратов, карбамазепина, изопrenalина, рифампицина, фенилбутазона;
 - скорость метаболизма снижается при сочетании с аллопуринолом, хлорамфениколом, циметидином, макролидами (кроме спирамицина), оральными контрацептивами, пропранололом, ципрофлоксацином, верапамилом.

Нежелательные реакции

НЛР, вызываемые ТФ, зависят от концентрации препарата в крови:

15-20 мкг/мл — со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, диарея;

20-30 мкг/мл — со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, нарушения ритма вплоть до фибрилляции желудочков;

25-30 мкг/мл — со стороны ЦНС: бессонница, тремор рук, двигательное и психическое возбуждение, судороги. В случае развития тяжелого судорожного синдрома возможен летальный исход.

Место в терапии

Применение препаратов ТФ короткого действия (аминофиллин) в качестве стартовой терапии для купирования симптомов БА не оправдано, так как они уступают B_2 -агонистам по силе бронходилатирующего эффекта, действуют более медленно (в течение 30 минут) и чаще вызывают НЛР. Однако они могут применяться для профилактики приступов БА на 2-й — 4-й ступенях при отсутствии пролонгированных препаратов ТФ (см. ниже),

а также для купирования симптомов БА на всех ступенях лечения при отсутствии эффекта от симпатомиметиков и М-холинолитиков.

Показания

- Добавочная терапия у больных БА, когда заболевание не контролируется традиционными дозами ГК.
- Первичная поддерживающая терапия у пациентов, для которых более предпочтителен пероральный, а не ингаляционный терапевтический режим.
- Добавочная экстренная терапия у стационарных больных при отсутствии эффекта ингаляционных селективных B_2 -агонистов и СГК в высоких дозах.

АМИНОФИЛЛИН

Полусинтетический препарат, представляющий собой соединение 80 % теофиллина с 20 % 1,2-этилендиамина. В отличие от природного теофиллина растворяется в воде.

Дозировка: см. Алгоритмы дозирования теофиллина (рис. 1, 2).

Формы выпуска

Таблетки по 0,15 г; ампулы по 10 мл 2,4 % раствора и 1 мл 24 % раствора (эуфиллин).

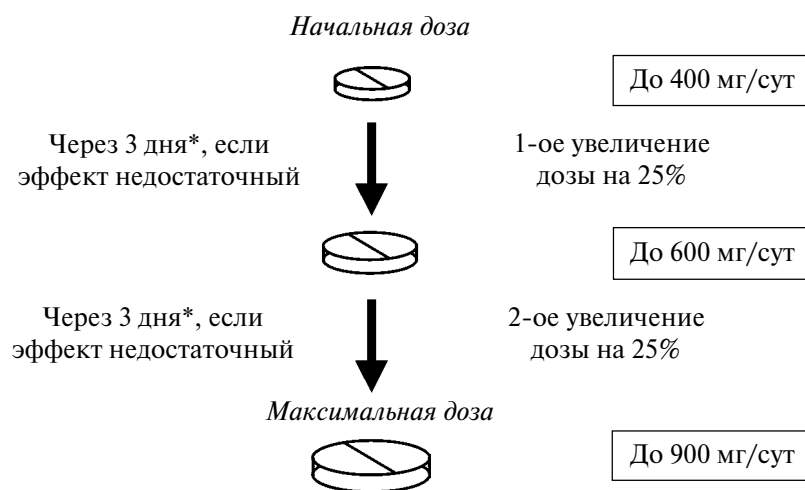


Рис. 1. Алгоритм дозирования теофиллина у взрослых внутрь при хронической бронхиальной обструкции

* У больных с сердечной недостаточностью, циррозом печени, печеночной недостаточностью максимальный эффект проявляется не раньше 5 суток.

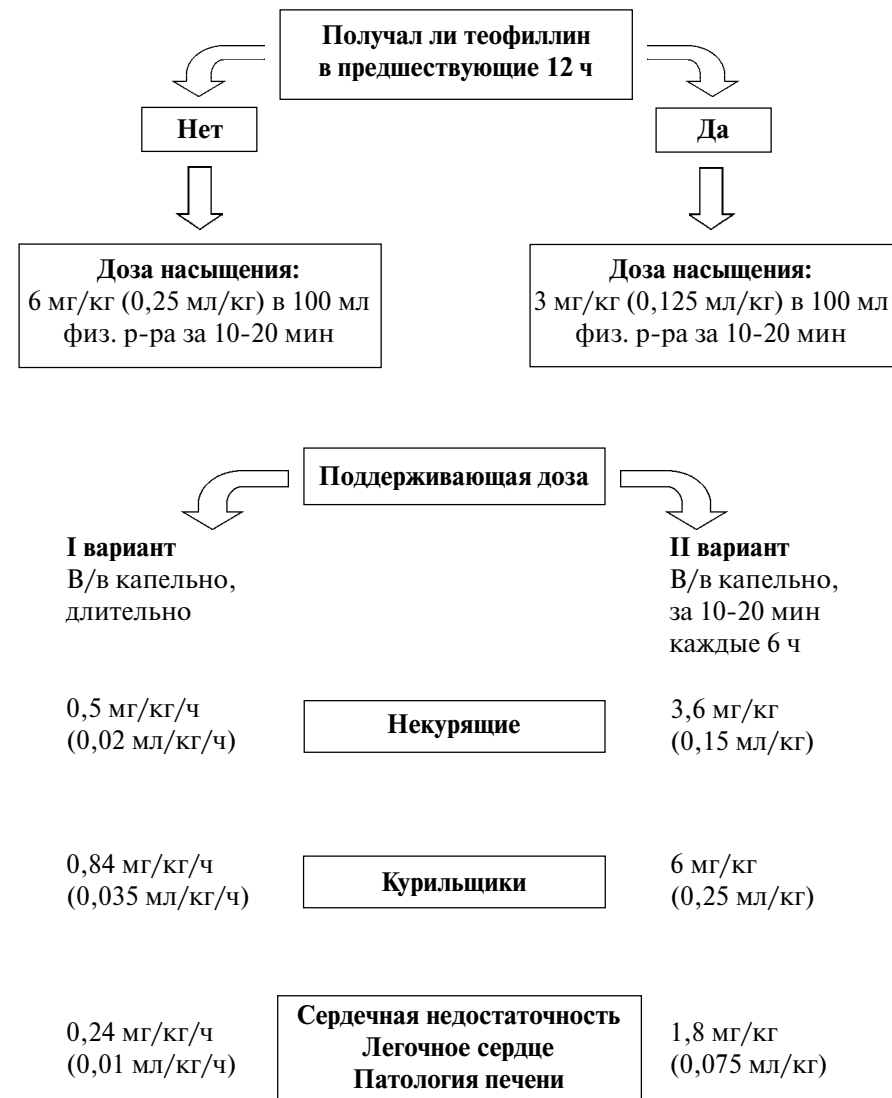


Рис. 2. Дозирование аминофиллина при в/в введении (2, 4% р-р: В 1 мл 24 мг)

Пролонгированные препараты теофиллина

Теофиллины пролонгированного действия – основной вид метилксантинов, используемых при длительной терапии БА. Существует большое количество различных пролонгированных препаратов ТФ (*теопек, теотард* и др.), которые в зависимости от индивидуальных свойств могут назначаться один или два раза в сутки.

Фармакокинетика. Биодоступность различных пролонгированных форм ТФ составляет 92-94 %. Характерны циркадные ритмы фармакокинетических процессов. Так, скорость всасывания утренней дозы выше, чем вечерней, поэтому пик дневной концентрации в крови приходится на 10 часов утра, ночной – на 2 часа ночи. Метаболизм ТФ в ночное время усиливается, поэтому период полувыведения вечерней дозы короче, чем утренней. Равновесная концентрация в сыворотке крови достигается на 4-й день терапии.

Преимущества пролонгированных форм теофиллина:

- более высокая биодоступность;
- поддержание стабильной концентрации ТФ в крови, что является фактором стабильности лечебного эффекта;
- профилактика ночных и утренних приступов удушья;
- предотвращение приступов БА в ответ на физическую нагрузку;
- кратность приема – 1-2 раза в сутки, что обеспечивает удобство применения и высокую комплаентность.

Особенности применения. Дозы пролонгированных ТФ подбираются индивидуально. Так как равновесная концентрация ТФ в крови развивается на 4-е сутки от начала терапии, в этот срок следует оценить эффективность начальной дозы (300-400 мг/сут). В случае недостаточного эффекта и хорошей переносимости через 3-4 дня дозу препарата повышают с последующей оценкой через 3 дня после изменения терапии. Возможно применение препаратов ТФ пролонгированного действия на ночь в двойной дозе. Это не приводит к повышению концентрации препарата выше терапевтического уровня. Оптимальным является прием 1/3 дозы утром или в полдень и 2/3 суточной дозы вечером. Лечение препаратами ТФ следует проводить под контролем терапевтического лекарственного мониторинга.

Основные доказательные данные о применении препаратов ТФ при БА:

- ТФ не должен применяться при БА в качестве препарата первого ряда (УР – А);
- при неэффективности средних доз ИГК добавление ТФ к лечению может улучшить контроль за течением БА и сократить потребность в ГК (УР – В);
- дозу ТФ следует увеличивать постепенно путем титрования (УР – С).

3. ПРЕПАРАТЫ, ИМЕЮЩИЕ ИСТОРИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В этой главе приведены неселективные симпатомиметики, которые широко применялись в 60-х годах XX века, и в настоящее время имеют лишь историческое значение. Частое бесконтрольное использование данных препаратов связывают с повышением смертности у больных БА (изопреналин) и развитием лекарственной токсикомании (эфедрин, теофедрин).

ЭФЕДРИН

Фармакодинамика. Действует как путем прямой стимуляции B_2 -адренорецепторов, так и опосредованно – через высвобождение катехоламинов. Способствует выходу норадреналина из пресинаптических окончаний, тормозит его обратный захват, повышает чувствительность всех видов адренорецепторов к норадреналину и адреналину. Воздействуя на сосудистые А- и B_2 -адренорецепторы, оказывает двухфазное действие: сначала сужение, затем расширение сосудов. По активности уступает адреналину. При частом повторном введении происходит «истощение» пресинаптических окончаний и развивается тахифилаксия – быстрое снижение эффективности препарата.

Фармакокинетика. Не разрушается в ЖКТ, хорошо всасывается. При приеме внутрь бронхорасширяющий эффект развивается через 30-40 мин, при в/м введении – через 15-20 мин. Длительность действия – 4-6 ч. Метаболизируется в печени, выводится через почки, частично в неизменном виде.

Нежелательные реакции. Эфедрину присущи практически те же НЛР, что и адреналину. Как правило, они выражены слабее, но сохраняются более длительно. Со стороны ЦНС возможны возбуждение, бессонница, расстройство внимания. У детей до 5 лет, наоборот, может отмечаться сонливость, угнетение функций ЦНС.

Эфедрин является компонентом ряда комбинированных препаратов (*теофедрин, бронхолитин, солутан*), которые не входят в современные схемы фармакотерапии БА и других заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, но все еще широко используются некоторыми практическими врачами, что следует рассматривать как ошибку ведения больного.

ИЗОПРЕНАЛИН (*Изопротеренол, Изадрин, Новодрин*)

В равной степени стимулирует B_1 - и B_2 -адренорецепторы.

Фармакокинетика. При ингаляционном введении препарат быстро метаболизируется либо в легких, либо в стенке кишечника и печени с образо-

ванием метоксиизопреналина — метаболита с В-блокирующей активностью, способного самостоятельно вызывать бронхоспазм. Максимальный эффект изопреналина при ингаляционном введении наступает через 1-3 мин, однако длится не более 1-1,5 ч.

Место в терапии. Используется редко в связи с выраженным неблагоприятным воздействием на миокард, обусловленным стимуляцией В₁-рецепторов.

КЕТОТИФЕН (*Задитен, Позитен, Астафен*)

Длительное время относился к группе стабилизаторов мембран и использовался для противорецидивного лечения БА, но в настоящее время отношение к препарату пересмотрено. Он не имеет самостоятельного значения в терапии БА и используется при лечении пищевой аллергии, либо в качестве антигистаминного препарата.

Фармакодинамика. Блокирует кальциевые каналы в мембранах тучных клеток и стабилизирует их, уменьшая выход медиаторов воспаления. В отличие от хромогликата и недокромила, кетотифен является блокатором Н₁-гистаминовых рецепторов, сравнимым по силе эффекта с клемастином (*тавегилом*).

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность — 50 % (имеет место эффект «первого прохождения»). Максимальная концентрация в плазме достигается через 2-4 ч. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени. Экскретируется с мочой и желчью. Период полувыведения — 20 ч.

Нежелательные реакции: седативный эффект, замедление реакции, головокружение, сухость во рту, повышение аппетита.

Лекарственные взаимодействия: кетотифен усиливает действие снотворных и седативных препаратов, алкоголя.

Противопоказания: беременность, кормление грудью.

Дозировка: внутрь 1-2 мг 2 раза в сутки во время еды.

Формы выпуска

Капсулы и таблетки по 0,001 г; сироп, 0,2 мг в 1 мл.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ПИКФЛОУМЕТРИЯ

Лечение больных БА проводится длительно, практически пожизненно. К сожалению, существующие ЛС не могут обеспечить излечения от БА, однако они способствуют достижению контроля над болезнью, предотвращают ее осложнения, сохраняют работоспособность пациента, положительно влияют на медицинские показатели качества жизни. Независимо от степе-

Таблица 9. Критерии хорошо контролируемой бронхиальной астмы
(Bateman E. D., 2001)

Показатель контроля	Критерий контроля
Дневные симптомы	Минимальное число (средняя оценка по шкале дневных симптомов) за предшествующий месяц < 1,0
Ночные симптомы	Полностью отсутствуют
Переносимость физических нагрузок	Нормальная
Использование бронхолитиков по требованию	< 2 доз препарата в сутки
Обращения за неотложной помощью	Отсутствуют
Суточная лабильность бронхов	< 20 %
ПСВ (среднесуточные значения)	> 80 %
Побочные эффекты от проводимой терапии	Отсутствуют

ни тяжести заболевания необходимо стремиться к достижению полного контроля над БА, используя различные фармакотерапевтические режимы и дозы противовоспалительных средств.

Критерии хорошо контролируемой БА (табл. 9) были разработаны на основе программы GINA и сформулированы E. Bateman и соавт. (2001).

Используемые фармакотерапевтические режимы изменяются в зависимости от клинических проявлений заболевания и результатов мониторинга ПСВ. Значение ПСВ тесно коррелирует с величиной ОФВ₁ и является надежным инструментом контроля за проходимость бронхов в домашних условиях.

Измерение ПСВ проводится 2 раза в день: утром — сразу после пробуждения, и вечером — перед сном, до приема противоастматических препаратов. Перед исследованием больной должен быть тщательно проинструктирован (акцент на полноте вдоха и выдоха, максимум усилий при выполнении форсированного маневра, предотвращении утечки воздуха), а процедура продемонстрирована. Маневр необходимо выполнять стоя в трех попытках. В дневник самоконтроля заносится максимальное значение. По окончании периода наблюдения (неделя, месяц и т. д.) производятся необходимые расчеты для оценки состояния больного и эффективности проводимого лечения.

Таблица 10. Дневник самоконтроля

Дни наблюдения	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Дата																
шкала дневных симптомов	2	3	3	3	2	1	2	1	1	1	1	1	1	0	0	1,38
шкала ночных симптомов	2	2	2	2	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0,75
Потребность в b_2 -агонистах	6	8	8	6	6	4	7	5	5	4	1	2	1	0	0	3,44
ПСВ утро	180	260	180	195	150	200	230	280	310	300	325	310	320	330	355	340
ПСВ вечер	320	300	310	380	340	310	330	300	320	350	360	380	340	350	360	380
Прием препарата утром (флутиказон, мкг)	125	125	125	125	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
Прием препарата вечером (флутиказон, мкг)	125	125	125	125	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250

Заключение: ШДС = 1,38; ШНС = 0,75; Среднесуточная потребность в B_2 -агонистах = 3,44; СПБ=302; СЛБ= 24%

Шкала дневных симптомов:

0 – отсутствие симптомов в течение дня;
 1 – единственный кратковременный эпизод в течение дня;
 2 – два и более кратковременных эпизодов в течение дня;
 3 – симптомы отмечаются большую часть дня, но не изменяют нормальную повседневную активность;
 4 – симптомы отмечаются большую часть дня и влияют на повседневную активность;
 5 – симптомы настолько тяжелы, что не позволяют заниматься повседневной деятельностью.

Шкала ночных симптомов:

0 – отсутствие симптомов в течение ночи или при утреннем пробуждении;
 1 – отсутствие симптомов в течение ночи, но симптомы появляются при пробуждении утром в обычное время;
 2 – отмечаются ночные симптомы, которые не приводят к пробуждению (пробуждение в обычное время);
 3 – отмечаются ночные симптомы, приводящие к пробуждению (включая раннее вставание);
 4 – отмечаются ночные симптомы, приводящие к бодрствованию большую часть ночи;
 5 – симптомы настолько тяжелы, что не позволяют заснуть вообще.

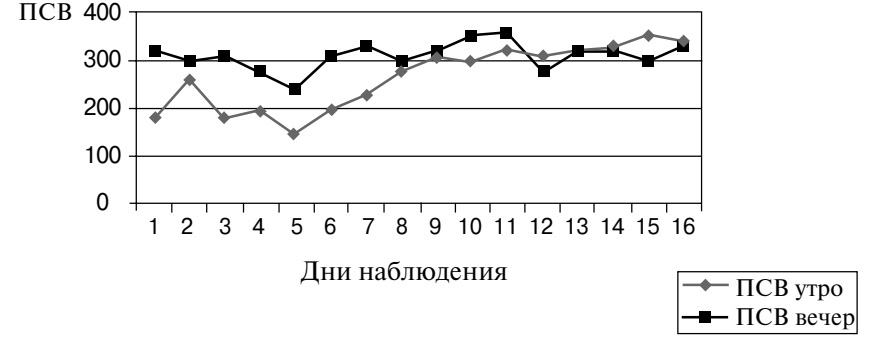


Рис.3. Показатели пикфлоуметрии больного БА

Рассчитываются следующие параметры:

- Индивидуальная норма ПСВ** – максимальное среднесуточное значение ПСВ, зарегистрированное 5 и более раз;
- Пиковая скорость выдоха, измеренная в утренние часы (ПСВ утро)** – среднее значение ПСВ утро, измеренное на протяжении периода наблюдения;
- Пиковая скорость выдоха, измеренная в вечерние часы (ПСВ вечер)** – среднее значение ПСВ вечер, измеренное на протяжении периода наблюдения;
- Недельная лабильность бронхов (НЛБ)** – рассчитывается на основании наименьшего (min) и наибольшего (max) значения за последнюю неделю, по формуле: $NLB = (PCV_{max} - PCV_{min}) / PCV_{max} \times 100\%$;
- Среднесуточная проходимость бронхов (СПБ)** – рассчитывается по формуле: $SPB = (PCV_{утро} + PCV_{вечер}) / 2$;
- Среднесуточная лабильность бронхов (СЛБ)** – рассчитывается по формуле: $SLB = (PCV_{вечер} - PCV_{утро}) / 0,5 \times (PCV_{вечер} + PCV_{утро})$;
- Среднесуточная проходимость бронхов в % (СПБ%)** – рассчитывается по формуле: $SPB\% = (SPB / PCV_{норма}) \times 100$.

Оценка контроля БА должна осуществляться на основе анализа дневника самоконтроля, заполняемого больным самостоятельно, и данных пикфлоуметрии. По итогам месяца врач (или пациент) рассчитывает средние значения анализируемых показателей, после чего принимается решение о сохранении (снижении, увеличении) используемого фармакотерапевтического режима. Улучшение самочувствия, снижение потребности в B_2 -агонистах короткого действия и рост показателей пикфлоуметрии являются основаниями для снижения дозы используемого противовоспалительного препарата. При снижении показателей пикфлоуметрии, уве-

личении потребности в B_2 -агонистах короткого действия необходимо увеличить дозу противовоспалительного средства до стабилизации состояния пациента.

Примером анализа оценки эффективности проводимого лечения могут служить данные, представленные в табл. 10 и на рис. 3.

Анализ суточного мониторинга больного, получающего флутиказон в дозе 125 мкг 2 раза в день, свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой противовоспалительной терапии. Так, за первые 7 дней наблюдения средние значения составили: ШДС – 2,29; ШНС – 1,42; СПБ – 6,42; СЛБ – 49%. Увеличение дозы ИГК в два раза привело к ликвидации симптомов заболевания, снижению потребности в B_2 -агонистах, росту ПСВ, СПБ и снижению СЛБ. За последующие 9 дней наблюдения средние значения анализируемых показателей снизились по ШДС до 0,67; ШНС – до 0,22, СПБ до 1,11 и СЛБ – до 8% соответственно.

Использование предложенных критериев позволяет объективно оценить состояние пациента, анализировать эффективность проводимой терапии и повышает приверженность больного к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетний мировой опыт лечения больных БА с использованием противовоспалительных средств (в частности, ИГК) в схеме ступенчатой терапии доказал возможность достижения контроля за течением заболевания у большинства пациентов. Современная терапия предотвращает прогрессирование болезни, предохраняет от осложнений (АС, дыхательной недостаточности и др.), сохраняя на высоком уровне медицинские и социальные показатели качества жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глюкокортикоидные препараты/Страчунский Л. С., Козлов С. Н.//Клиническая фармакология – врачу. – Смоленск, СГМА, 1997. – 64 с.
2. Доказательная медицина в диагностике и лечении бронхиальной астмы / Цой А.Н., Архипов В.В., Чучалин А.Г. // Новые лекарства и новостии фармакотерапии. – Волгоград, 2002. – Т.2 – № 2. – С. 3-8.
3. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Издательство «Атмосфера», 2002. – 272 с.
4. Многоцентровое исследование сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой / Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И., Смоленов И.В. и др. // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 2. – С. 18-26.
5. Новая версия Федерального руководства по бронхиальной астме / Чучалин А.Г. // *Consilium medicum*. – 2001. – Экстра выпуск. – С. 3-6.
6. Новый этап комбинированной терапии бронхиальной астмы. Серетид: клиническая эффективность и безопасность / Черняк Б.А., Воржева И.И. // Аллергология. – 2000. – № 1. – С. 32-39.
7. Системы ингаляционной доставки препаратов в дыхательные пути / Огородова Л.М. // Пульмонология. – 1999. – № 1. – С. 84-87.
8. Ступенчатая схема лечения бронхиальной астмы у детей: step up или step down? / Петров В.И., Смоленов И.В., Аликова О.А. и др. // Пульмонология. – 2000. – № 2. – С. 62-70.
9. Тяжелая бронхиальная астма / Чучалин А.Г. // Русс. мед. журнал. – 2000. – Т. 8. – № 12. – С. 482-486.
10. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового Российского ретроспективного исследования (ФЕДА-2000) / Чучалин А.Г., Смоленов И.В., Огородова Л.М. и др.// Пульмонология. Приложение. – 2001. – С. 3-20.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. IV. – 2003.
12. Antileucotrienes complement corticosteroids in management of mild to moderate persistent asthma // *Drugs and Therapy Perspectives*. – 2002. – Vol. 18 – P. 6-8.
13. Tattersfield A.E., Knox A.J., Britton J.R., Hall I.P. Asthma // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 1313-1322.
14. Bateman E.D., Bousquet J., Brauntein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generatig study // *Eur. Respir J.* – 2001. – Vol.17. – P. 589-595.