

Глава 14

Лекарственные препараты

Опытный врач отличается от неопытного врача только одним: опытный врач назначает одно лекарство для 10 болезней, а неопытный врач – 10 лекарств для одной болезни
Ослер

«Сколько не говори халва, слаще ...». Означает это, что написать книгу, посвященную бронхиальной астме (БА) и хроническому обструктивному заболеванию легких (ХОЗЛ) без фармацевтического справочника никак нельзя. Должен быть он, что называется, под рукой.

Потому и стараемся. Необъятное не объять, и если что не так, просим не винить.

Препаратов-аналогов много, от оригинального до многочисленных генериков. Одни препараты на рынке появляются, другие исчезают. Поэтому естественно останавливаться только на международных названиях, что и делаем. Исключение дано только фирменным названием оригинальных препаратов, если они сегодня не имеют аналогов на нашем рынке.

1. Группы препаратов базисной терапии:

- бронхолитики (β_2 -агонисты, М-холинолитики, комбинированные препараты, метилксантины)
- ингаляционные и системные глюкокортикостероиды
- отхаркивающие препараты
- основные группы антибиотиков

β_2 -агонисты: короткого и пролонгированного действия

β_2 -агонисты короткого действия: сальбутамол, фенотерол

Показания:

купирование эпизодов бронхообструкции у больных БА и ХОЗЛ

Фармакодинамика:

- стимуляция β_2 -адренорецепторов бронхов, миометрия, кровеносных сосудов
- предотвращение выброса медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов (IgE-индуцированный выброс гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии (лейкотриенов), P_gD₂ и других биологически активных веществ)

- снижение числа β -адренорецепторов в т.ч. на лимфоцитах
- предупреждение развития индуцированного аллергеном бронхоспазма
- подавление ранней и поздней гиперреактивности бронхов
- положительное влияние на мукоцилиарный клиренс (стимуляция секреции слизи, активация функции мерцательного эпителия)
- селективность действия (практически не оказывает действия на β_1 -адренорецепторы сердца)

Побочное действие:

- положительный хронотропный и инотропный эффект
- повышение артериального давления
- расширение коронарных артерий с развитием синдрома обкрадывания у коронарных пациентов
- снижение содержания калия в плазме крови
- увеличение риска развития ацидоза
- гипергликемический (особенно у пациентов с бронхиальной астмой) и липолитический эффект

Сальбутамол, salbutamol

Дозированный аэрозоль, 100 мкг.

Дозы:

Дети < 12 лет: 1-2 ингаляции 4 раза в сутки.

Дети > 12 лет и взрослые: до 10 раз в сутки.

Фенотерол, fenoterol

Дозированный аэрозоль, 100 мкг

Дозы:

Дети > 12 лет и взрослые:

до 10 ингаляций в сутки.

β_2 -агонисты пролонгированного действия: сальметерол, формотерол

Показания:

Профилактика эпизодов бронхообструкции при БА и ХОЗЛ

Фармакодинамика:

- закрепление длинной алифатической боковой цепи молекулы препарата на структуре, смежной с β_2 -адренорецептором
- накопление препарата в плазмолемме (депо)
- медленное высвобождение
- активация β_2 -адренорецепторов в течение продолжительного времени
- наличие водорастворимой составляющей, что позволяет препарату быстро диффундировать к рецептору, обеспечивая более быстрое наступление клинического эффекта.

Побочное действие:

- положительный хронотропный и инотропный эффект
- повышение артериального давления
- расширение коронарных артерий с развитием синдрома обкрадывания у

коронарных пациентов

- снижение содержания калия в плазме крови
- увеличение риска развития ацидоза

Сальметерол, salmeterol

Дозированный аэрозоль, 25 мкг

Дозы

Дети > 12 лет и взрослые:

50 мкг (2 вдоха) 2 раза в сутки с интервалом 12 ч или 50 мкг (2 вдоха) за 30-60 мин до нагрузки; повторяют не ранее чем через 12 ч.

М-холинолитики: короткого и пролонгированного действия:

М-холинолитики короткого действия: ипратропия бромид

Показания:

Предупреждение и купирование эпизодов бронхообструкции при ХОЗЛ и

БА

Фармакодинамика:

- Конкурентный антагонизм нейромедиатора ацетилхолина
- Блокирование М₃-мускариновых рецепторов гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева и подавление рефлекторной бронхоконстрикции

- Уменьшение секреции желез слизистой носа и бронхиального дерева
- Устранение спазма бронхов, связанного с влиянием блуждающих нервов

Побочное действие:

- Сухость во рту
- Повышение вязкости мокроты
- При попадании в глаза – нарушение аккомодации
- У пациентов с закрытоугольной глаукомой возможно повышение

внутриглазного давления

Ипратропия бромид, ipratropium bromide

Дозы

Дети > 12 лет и взрослые:

2 ингаляции 4 раза в сутки, максимальная доза 12 ингаляций в сутки

М-холинолитики пролонгированного действия: тиотропиум бромид

Показания:

Базисная терапия у больных ХОЗЛ

Фармакодинамика:

- ингибирование М₃-рецепторов в дыхательных путях
- расслабление гладкой мускулатуры
- высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация от М₃-рецепторов выраженное и продолжительное бронходилатирующее действие при местном применении

Побочное действие:

- сухость во рту
- запор
- кашель
- местное раздражение
- тахикардия
- затруднение или задержка мочеиспускания
- ангионевротический отек
- нечеткое зрение
- острая глаукома (связаны с антихолинергическим действием)

Тиотропиум бромид, tiotropium bromide

Капсулы для ингаляций, 1 капсула с порошком для ингаляций содержит тиотропиума бромид моногидрата 22,5 мкг, что соответствует 18 мкг тиотропиума бромид.

Дозы:

Ингаляционно с помощью прибора ХандиХалер, по 1 капсуле в сутки в одно и то же время.

Комбинированные препараты (М-холинолитик и β₂-агонист): ипратропия бромид и фенотерол, ипратропия бромид и сальбутамол

Ипратропия бромид и фенотерол, ipratropium bromide and fenoterol (беродуал)

дозированный аэрозоль, 20\50 мкг

Показания:

Профилактика и купирование эпизодов бронхообструкции у больных ХОЗЛ и БА

Дозы:

Дети > 12 лет и взрослые:

Дозированный аэрозоль: 1-2 ингаляции 3 раза в сутки, максимальная доза 8 ингаляций в сутки

Ипратропия бромид и сальбутамол, ipratropium bromide and salbutamol (комбивент);

дозированный аэрозоль, 20\50 мкг

Показания

Профилактика и купирование эпизодов бронхообструкции у больных ХОЗЛ и БА

Дозы

Дети > 12 лет и взрослые:

Дозированный аэрозоль: 2 ингаляции 4 раза в сутки, максимальная доза 12 ингаляций в сутки

Глюкокортикостероидные (ГКС) препараты: системные и ингаляционные

Показания:

- БА
- ХОЗЛ III, IV стадии, обострения
- полинозы
- крапивница
- лекарственная аллергия

Системные ГКС: преднизолон, триамцинолон

Фармакодинамика:

Противовоспалительное, сосудосуживающее, антипролиферативное действие

- увеличение связывания гистамина, серотонина
- уменьшение чувствительности нервных окончаний к нейропептидам и гистамину
- угнетение синтеза интерлейкинов-4,5,13, гамма-интерферона и других цитокинов
- уменьшение активности фосфолипазы A₂, снижение экспрессии молекул клеточной адгезии и чувствительности эндотелия к медиаторам аллергии

- торможение миграции эозинофилов и пролиферации Т-лимфоцитов
- снижение сосудистой проницаемости и нарушений микроциркуляции

Побочное действие:

- язвенно-эрозивный эффект
- снижение иммунитета (снижение продукции ИФН, снижение числа НК); в т. ч. местного (может развиваться кандидоз)
- повышение свертываемости крови
- синдром Иценко-Кушинга
- стероидный диабет
- остеопороз

- снижение мышечной массы
- снижение процессов регенерации
- нарушение менструального цикла
- ожирение
- психические расстройства, внутричерепная гипертензия
- катаракта, глаукома
- доброкачественная внутричерепная гипертензия
- некроз головки бедренной кости
- истончение кожи конечностей, голосовых связок
- артериальная гипертензия, отеки
- атрофия надпочечников (применение ГКС вызывает снижение выделения кортиколиберина и АКТГ, что вызывает снижение выделения эндогенного ГКС)

Преднизолон, prednisolone

Таблетки, 5 мг

Дозы:

Взрослые:

5-60 мг/сут

При длительном лечении назначают через день, отменяют постепенно.

Триамцинолон, triamcinolone

Таблетки, 5 мг

Дозы:

Взрослые:

5-60 мг/сут

При длительном лечении назначают через день, отменяют постепенно.

Ингаляционные ГКС: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат

Фармакодинамика:

• Повышение продукции липомодулина (ингибитором фосфолипазы А), что приводит к торможению освобождения арахидоновой кислоты и угнетению синтеза продуктов ее метаболизма (циклических эндоперекисей, простагландинов, тромбксана)

- Предупреждение краевого скопления нейтрофилов
- Уменьшение воспалительной экссудации
- Уменьшение продукции лимфокинов
- Торможение миграции макрофагов
- Снижение интенсивности процессов инфильтрации и грануляции
- Торможение образования метаболитов арахидоновой кислоты

- Торможение высвобождения медиаторов воспаления
- Увеличение количества активных бета-адренорецепторов
- Восстановление чувствительности рецепторов к бронходилататорам, позволяя уменьшить частоту их применения

- Уменьшение отека слизистой бронхов
- Улучшение мукоцилиарного транспорта

Побочное действие:

- Раздражение слизистых оболочек глотки и полости рта
- Кандидоз полости рта
- Бронхоспазм

Беклометазон, beclometasone

Дозированный аэрозоль: 50, 100, 200, 250 мкг

Дозы:

50-1000 мкг\сут

Будесонид, budesonide

Дозированный аэрозоль: 100, 200 мкг

Дозы:

50-1000 мкг\сут

Флутиказона пропионат,

Дозированный аэрозоль: 50, 125, 250 мкг

Дозы:

50-750 мкг\сут

Комбинированные препараты: (β_2 -агонист пролонгированного действия и ингаляционный ГКС): сальметерол и флутиказона пропионат (фликсотид)

Дозированный аэрозоль: 25\50, 25\125, 25\250 мкг

Дискус: 50\125, 50\250, 50\500 мкг

2. Группы препаратов симптоматической терапии:

Метилксантины: аминофиллин, теофиллин

Показания:

- заболевания с бронхобструктивным синдромом
- гипертензия в малом круге кровообращения
- отек легких

Фармакодинамика:

- усиливает синтез и высвобождение эндогенных катехоламинов в коре надпочечников

- подавляет вход Ca^{2+} в клетку и его внутрицеллюлярное перераспределение,

- блокирует рецепторы аденозина и тем самым воздействует на пуринергическую тормозящую систему;

- улучшает сократительную способность «истощенной» диафрагмальной мышцы

- расслабляет мускулатуру бронхов

- расширяет коронарные сосуды

- понижает давление в системе легочной артерии

- увеличивает почечный кровоток, оказывает диуретическое действие

- снижает агрегацию тромбоцитов

- ингибитор фосфодиэстеразы

- потенцирует накопление внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата.

Побочное действие:

- резкое снижение артериального давления

- положительный хронотропный эффект

- нарушения ритма

- головная боль

- тошнота

- рвота

- судороги

Аминофиллин, aminophylline

Дозы

- Насыщающая доза (у не получающих аминофиллин и теофиллин)

- Дети и взрослые: 6 мг/кг в течение 20-30 мин, скорость введения 25 мг/мин.

- Поддерживающая доза. Подбирают под контролем уровня теофиллина в сыворотке в первые 12-24 ч (взрослые без сопутствующих заболеваний, некурящие: 700 мкг/кг/ч, взрослые курильщики: 900 мкг/кг/ч, взрослые с легочным сердцем, сердечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, пожилые: 250 мкг/кг/ч)

Теофиллин, theophylline

Дозы

- Дети от 6 мес до 9 лет: 950 мкг/кг/ч.

- Дети 9-16 лет: 790 мкг/кг/ч.

- Взрослые без сопутствующих заболеваний, некурящие: 550 мкг/кг/ч.

- Взрослые курильщики: 700 мкг/кг/ч.

• Взрослые с легочным сердцем, сердечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, пожилые: 390 мкг/кг/ч.

Отхаркивающие средства: муколитики, мукокинетики

Муколитики:

- Ацетилцистеин
- Амброксол
- Бромгексин

Фармакодинамика:

- Стимуляция серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов
- Увеличение содержания слизистого секрета и синтеза в бронхах
- Нормализация соотношения серозного и слизистого компонентов мокроты
- Активация ферментов и усиление высвобождения лизосом из клеток Кларка
- Снижение вязкости мокроты
- Повышение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, увеличение мукоцилиарного транспорта мокроты
- Ускорение проникновения антибиотиков в очаг инфекции
- Стимуляция образования эндогенного сурфактанта

Побочное действие

- Аллергические реакции в виде кожной сыпи, крапивницы, ангионевротического отека
- При длительном применении высоких доз – боль в эпигастрии, тошнота, рвота
- При в/в введении – чувство оцепенения, артериальная гипотония, одышка, гипертермия, озноб

Ацетилцистеин, acetylcysteine

Дозы

Дети < 1 года: 1-2 мл 20 % раствора или 2-4 мл 10 % раствора 3-4 раза в сутки.

Дети 1-12 лет: 3-5 мл 20 % раствора или 6-10 мл 10 % раствора 3-4 раза в сутки.

Дети > 12 лет и взрослые: 5-10 мл 10-20 % раствора 3-4 раза в сутки.

Амброксол, ambroxol

Дозы

Дети: 1,2-1,6 мг/кг/сут в 2-3 приема.

Взрослые: 30 мг 3 раза в сутки или 75 мг в капсулах длительного действия 1 раз в сутки.

Бромгексин, bromhexine

Дозы

Внутрь

Дети < 6 лет: 12 мг/сут в 3 приема.

Дети 6-14 лет: 24 мг/сут в 3 приема.

Дети > 14 лет и взрослые: 24-48 мг/сут в 3 приема.

Мукокинетики:

- Натрия бензоат
- Мукалтин (алтей)
- Пертуссин
- Трава термопсиса, терпингидрат (термопсис, гидрохлорид натрия)
- Плантаглюцид
- Корень солодки, глицерам
- Ликвиритон
- Аллантон
- Лист мать-и-мачехи
- Корень истода
- Трава чабреца
- Плод аниса
- Трава багульника болотного
- Трава душицы
- Почки сосновые

Фармакодинамика:

- Стимулируют микроворсинки эпителия бронхиального дерева
- Уменьшают вязкость слизи
- Увеличивают объем слизи
- Снижают поверхностное натяжения и прилипание мокроты к слизистой бронхов
- Рефлекторно воздействуют на рецепторы желудка
- Рефлекторно воздействуют на бронхи и бронхиальные железы

Основные группы антибиотиков, рекомендованных для лечения инфекционных обострений ХОЗЛ и БА

- Полусинтетические и бета-лактамы защищенные пенициллины
 - Амоксициллин

- Амоксициллин + клавуланат
- Ампициллины + сульбактам
- Макролиды
 - Азитромицин
 - Кларитромицин
 - Рокситромицин
 - Мидекамицин
- Фторхинолоны
 - Офлоксацин
 - Ципрофлоксацин
 - Левофлоксацин
 - Моксифлоксацин
- Цефалоспорины II – III поколения
 - Цефуросим аксетил
 - Цефаклор
 - Цефоперазон
 - Цефиксим
- Тетрациклины
 - Докцицилин
 - Метацилин