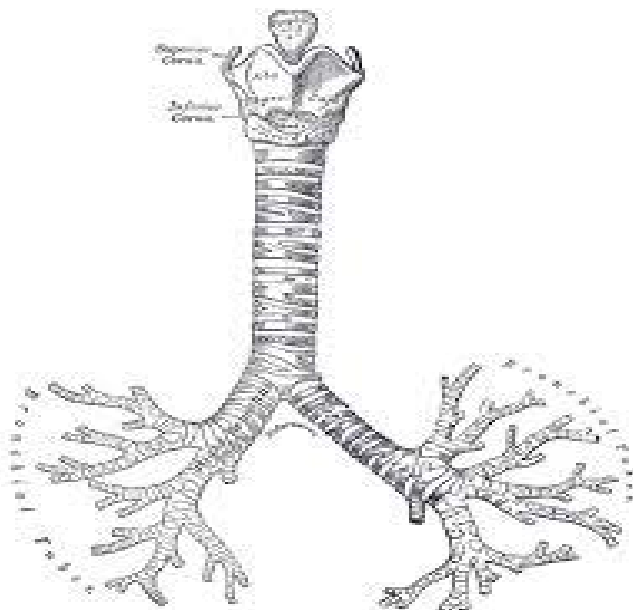


**Запорізький державний медичний університет**



**Білай І.М., Разнатовська О.М., Резніченко Ю.Г.**

**Навчальний посібник**

# **КЛИНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ БРОНХОЛІТИКІВ**

**(для провізорів-інтернів та студентів вищих медичних  
навчальних закладів)**



**Запоріжжя, 2014**

**Автори:**

Білай І.М. – д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету;

Разнатовска О.М. – доцент кафедри фізіатрії та пульмонології Запорізького державного медичного університету;

Резніченко Ю.Г. – професор кафедри госпитальної педіатрії Запорізького державного медичного університету;

**Рецензенти:** Доктор медичних наук., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології

Крайдашенко Олег Вікторович ;

Доктор фармацевтичних наук., професор, завідувач кафедри фармакогнозії, технології ліків та фармацевтичної хімії

Мазулін Олександр Владіленович

Посібник розглянутий і затверджений на методичному засіданні кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації (протокол № \_3\_ від "18" жовтня\_ 2013 р.);

на засіданні циклової методичної комісії з фармацевтичних дисциплін Запорізького Державного медичного університету (протокол № \_2\_ від "\_21\_" жовтня 2013\_ р.);

на засіданні центральної методичної ради Запорізького державного медичного університету (протокол № \_5\_ від "\_15\_" \_травня\_ 2014 р.).

## ЗМІСТ

	С.
Вступ	4
1 Історична довідка бронхолітиків	6
2 Класифікація бронхолітиків	9
3 Стимулятори адренорецепторів	10
3.1 Фармакодинаміка, фармакокінетика, побічна дія та лікарська взаємодія короткотривалих $\beta_2$ -агоністів	12
3.2 Фармакодинаміка, фармакокінетика, побічна дія та лікарська взаємодія пролонгованих $\beta_2$ -агоністів	20
4 М-холінолітики	30
5 Похідні пурину (метилксантини)	39
6 Кромоны (стабілізатори мембран тучних клітин)	53
7 Комбіновані бронхолітики	62
8 Принципи раціонального використання бронхолітиків у пульмонології та фтизіатрії	68
Література	78

## Вступ

Клінічна фармакологія , як самостійна медична дисципліна , виникла у першій половині ХХ століття. Однак у своєму сучасному вигляді вона почала формуватися в середині 60 -х років , коли стало очевидно , що подальший розвиток медицини , без строго диференціюванні індивідуального підходу лікарської терапії кожного хворого. У числі головних завдань цієї науки перебував і пошук доступних , інформативних і надійних способів оцінки ефективності та безпеки використовуваних для лікування пацієнтів , фармакологічних засобів. Одним з важливих питань клінічної фармакології є вивчення фармакодинаміки , фармакокінетики , побічної дії та взаємодії бронхолітиків . Ці аспекти становлять великий інтерес , як для лікаря , так і для провізора . Причому , в даний час надходить дуже багато інформації з досліджень нових лікарських засобів та розширення показань широко використовуваних фармакотерапевтичних засобів. Враховуючи, що для провізорів - інтернів і студентів медичного університету недостатньо літератури з цього питання , навчальний посібник розширить можливості оптимального і раціонального вивчення клінічної фармакології при захворюваннях дихальної системи.

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) і бронхіальна астма (БА ) у структурі хвороб органів дихання є провідними причинами захворюваності та смертності. Патологічну основу обох нозологічних форм складає бронхіальна обструкція , для купірування або корекції якої потрібно призначення бронхолітичну терапії .

Хронічно бронхіт - дифузне , звичайно прогресуюче , ураження бронхіального дерева , обумовлене тривалим роздратуванням повітроносних шляхів різними шкідливими агентами , характеризується перебудовою секреторного апарату слизової оболонки , розвитком запального процесу і склеротичними змінами в більш глибоких шарах бронхіальних стінок , що супроводжується гіперсекрецією слизу , порушенням очисної функції

бронхів , що проявляється постійним або періодично виникають кашлем з відділенням мокротиння , а при ураженні дрібних бронхів - задишкою , не пов'язаної з іншими бронхолегневими процесами або ураженням інших органів і систем ( О.М. Кокосів , В.А. Герасин , 1985). Тривалість захворювання не менше трьох місяців протягом двох років ( ВООЗ).

Бронхолітики - це фармакологічна група симптоматичних ліків, безпосередньо знімають бронхоспазм , і застосовуються при лікуванні бронхіальної астми (БА ) і хронічної обструктивної хвороби легень (ХОЗЛ ) і деяких інших захворюваннях. До цієї групи не відносять препарати, що впливають на причини бронхоспазму , діючи на тонус бронхіальних м'язів і різні ланки його регуляції . Тонус бронхіальних м'язів формується балансом констрикторних впливів (через аденозинові і м- холінорецептори бронхів ) і ділатірующеє - головним чином через цАМФ , кількість якого в бронхіальних м'язах визначається співвідношенням його синтезу ( стимулюючого збудженням  $\beta_2$ - адреноблокатори) та розпаду під впливом фосфодіестерази.

## 1. ІСТОРИЧНА ДОВІДКА БРОНХОЛІТИКІВ

Протягом багатьох тисячоліть при необхідності лікування хвороб органів дихання застосовувалися засоби народної медицини. Згадки про використання рослин родини пасльонових були знайдені ще в давньоєгипетських папірусах. Гіппократ рекомендував людям з хворобами легень застосування курінь і димів порошоків, приготованих з висушених коренів і листя беладони, дурману, блекоти, що порівнянно в даний час з таким при застосуванні сучасних бронхолітичних засобів.

З середини 19-го століття холіноблокатори - атропін і платифілін - стають «золотим стандартом» у лікуванні БА. Широке використання холінолітиків за цим показанням тривав до 70-х роках ХХ ст. Лише з появою потужних селективних  $\beta$  2-агоністів, а також метилксантинів атропін втратив своє значення в лікуванні хворих на БА.

У 70-х роках ХХ ст. були виділені і класифіковані мускарінові рецептори в дихальних шляхах людини (M1-, M2-, M3-рецептори). Встановлення важливої ролі парасимпатичної нервової системи в контролі бронхіальної прохідності при БА дало поштовх до подальших розробок антихолінергічних лікарських засобів, що призвело до створення нового препарату - іпратропію броміду. Препарат продемонстрував виразний клінічний і в ряді випадків бронхолітичний ефект у хворих на ХОЗЛ.

Представником нової генерації антихолінергічних препаратів є тіотропію бромід, зареєстрований в Росії в 2003 р. Особливості хімічної структури препарату пояснюють своєрідність його взаємодії з мускариновими рецепторами.

Протягом багатьох десятиліть метилксантини застосовуються при лікуванні хворих на БА, хоча механізм їх дії тривалий час залишався незрозумілим. У 1859 р. з'явилося повідомлення про те, що чашка міцної кави здатна купірувати напад БА. У 1888 р. був виділений теофілін з листя

чаю. Тривалий час підхід до використання теофіліну був чисто емпіричним і тільки після уточнення механізму його дії в кінці 1930-х рр. препарат отримав широке поширення.

Однак передбачуваність впливів на плазмову концентрацію теофіліну дозволяє уникнути їх, або змінити дозу. Було також показано, що при спільному застосуванні теофіліну і сальметерола «сума» небажаних явищ порівнювана з частотою небажаних явищ при монотерапії кожним з цих препаратів.

В даний час теофілін прийнято відносити до препаратів другої черги (по відношенню до холиноблокаторам і  $\beta_2$ -агоністів). Вони являють собою свого роду резерв для тих пацієнтів, у яких інші напрямки бронхолітичної терапії не дозволяють достатньо адекватно контролювати симптоми захворювання.

В даний час важко собі уявити терапію БА та ХОЗЛ без  $\beta_2$ -агоністів. Однак історія застосування стимуляторів  $\beta$ -адренорецепторів налічує трохи більше 100 років.

Одним з них став синтезований в 1940 р. ізопротеренол - неселективний  $\beta$ -агоніст. Він з успіхом застосовувався в інгаляційній формі, даючи можливість хворим, які страждають на БА, вільно пересуватися - спочатку зі скляним небулайзером, а потім (з 1956 р.) і з дозованим аерозольним інгалятором. На жаль, тривалість дії ізопротеренола також не перевищувала 1,5-2 год, а часті інгаляції препарату сприяли розвитку небажаних явищ, зокрема життєзагрожуючих порушень ритму серця.

Подальші дослідження фармакологічних властивостей ізопротеренола дозволили виявити наявність двох підтипів  $\beta$ -адренорецепторів:  $\beta_1$  - і  $\beta_2$ -адренорецепторів, що дало можливість незабаром (1970 р.) синтезувати перший селективний  $\beta_2$ -агоніст сальбутамол, а дещо пізніше - фенотерол і тербуталін.

У 1990 р. був синтезований перший пролонгований високоселективний  $\beta_2$ -агоніст сальметерол, а дещо пізніше - формотерол. Тривалість дії

препаратів досягала 12 год, що дозволяло використовувати їх 2 рази на добу і надійно попереджати нічні/передранковий напади БА.

Комбінація інгаляційного  $\beta$ 2-агоніста (короткодіючого або пролонгованої) і холіноблокатора супроводжується поліпшенням бронхіальної прохідності у більшою мірою, ніж при призначенні одного з цих препаратів у рамках монотерапії. У ще більшою мірою вдається оптимізувати вентиляційну функцію легень при одночасному застосуванні  $\beta$ 2-агоністів, холіноблокаторів і теофіліну. Однак згідно поширеній думці комбінована терапія повинна застосовуватися лише в разі неможливості досягти оптимального терапевтичного ефекту при призначенні якого-небудь одного класу бронхолітиків.

Згідно з сучасними рекомендаціями щодо ведення хворих на ХОЗЛ у випадках неадекватного контролю захворювання слід вдаватися до призначення комбінованої терапії, наприклад беродуала (іпратропію бромід + фенотерол). Застосування комбінованих препаратів сприяє кращій комплаєнтності і істотно зменшує вартість лікування порівняно із застосуванням кожного з препаратів окремо.



## 2. КЛАСИФІКАЦІЯ БРОНХОЛІТИКІВ

Сучасні бронхолітики можна розділити на три групи:

1.  $\beta_2$ -адреноміметики, які за тривалістю дії можуть бути: короткодіючими та пролонгованими, а за способом введення: інгаляційними, парентеральними та пероральними.

2. антихолінергічні (м-холінолітики) препарати, які за тривалістю дії представлені: короткодіючими та пролонгованими формами, а за способом введення тільки інгаляційними.

3. похідні пурину (метилксантини), серед яких за тривалістю дії розрізняють: короткодіючі і пролонговані теофіліни, а за способом введення: парентеральні і пероральні форми.

4. кромони (стабілізатори мембран опасистих клітин).

### 3. СТИМУЛЯТОРИ АДРЕНорецепторів

Селективні стимулятори  $\beta_2$ -адренорецепторів:

1. Короткодействующими препаратами є сальбутамол, тербуталін та фенотерол. Переважно призначаються у вигляді аерозольних інгаляцій і є найбільш шадними і високоефективними  $\beta_2$ -агоністами при БА. Вони можуть бути рекомендовані замість раніше використовувалися неселективних  $\beta_2$ -агоністів, таких як орципреналін (алупент, астмопент). Призначені для купірування нападів астми і призначаються в режимі «на вимогу». Фенотерол володіє частковою  $\beta_2$ -селективністю. Характеризується більш потужним, в порівнянні з сальбутамолом, бронхолітичним дією, але і великим ризиком побічних ефектів.

2. Пролонговані  $\beta_2$ -агоністи (сальметерол, формотерол та сальтос). З урахуванням швидкого настання бронхолітичного ефекту після застосування форадила (формотерол) (1-3 хв) препарат може виявитися ефективним при купіруванні наявного бронхоспазму.



Багато симпатоміметики застосовуються як бронходилататори і відносяться до  $\beta_2$ -адреномиметикам. При бронхоспазмі ці препарати збільшують внутрішній діаметр бронхів і дозволяють повітря увійти до

альвеол, чим зменшують респіраторний дистрес. Симпатоміметичні бронходилататори протипоказані для пацієнтів з гіперчутливістю до цих ліків, хворих з аритмією і тахікардією, осередковими ушкодженнями мозку, церебральним атеросклерозом, закрито - вугільних глаукомою. Сальметерол не показаний при бронхоспазмі. Симпатоміметики використовуються обережно при гіпертензії, серцевій недостатності, глаукомі, гіпертиреозидизме, цукровому діабеті, гіпертрофії простати, судомах в анамнезі, при вагітності. Необхідно пам'ятати, що може виникнути адитивний ефект при використанні двох симпатоміметиків. Підвищується ризик виникнення гіпертонічного кризу при призначенні симпатоміметиків з інгібіторами MAO.  $\beta$ -адреноблокатори можуть пригнічувати кардіальний, бронходилатируючим і судинорозширювальний ефект симпатоміметиків. При сумісному застосуванні симпатоміметиків з теофіліном підвищується ризик кардіотоксичності. При призначенні адреналіну з інсуліном або пероральними гіпоглікемічними препаратами необхідно використовувати підвищені дози останніх.

В основних положеннях щодо тактики ведення пацієнтів ХОЗЛ у стабільному стані, зокрема, зазначено, що центральною ланкою терапії є бронхолітичні засоби, призначувані за потреби або регулярно, для профілактики або зменшення симптоматики (А). Основними бронхолітичними засобами є  $\beta_2$ -агоністи, антихолінергічні засоби, теофілін та їх комбінації (А).

Очевидний бронходилатаційний ефект можна очікувати при впливі на два основних типи рецепторів: М-холінорецептори і  $\beta_2$ -адренорецептори.

Вибір препарату залежить від його доступності та відповіді пацієнта на препарат. Показано, що всі категорії бронхолітиків підвищують толерантність до фізичного навантаження навіть за відсутності змін об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду.

Регулярне лікування бронхолітиками короткої дії дешевше, але менш зручно, ніж лікування препаратами пролонгованої дії. Пролонгований  $\beta_2$ -

агоніст сальметерол (по 50 мкг двічі на день) покращує стан хворих ХОЗХ. Аналогічні дані по  $\beta$ 2-агоністів короткої дії відсутні.

Використання інгаляційного ипратропиума броміду (антихолінергічного засобу) 4 рази на день також покращує загальний стан хворих.

Теофілін ефективний при ХОЗЛ, однак у зв'язку з його потенційною токсичністю більш кращі інгаляційні бронходилататори. Всі дослідження, що показали ефективність теофіліну при ХОЗЛ, виконані з використанням препаратів пролонгованої дії.

### **3.1. Фармакодинаміка, фармакокінетика, побічні дії та лікарська взаємодія короткодействующих $\beta$ 2-агоністів**

Показання: бронхіальна астма та інші стани, асоційовані з оборотною обструкцією дихальних шляхів.

Протипоказання:

- гипертиреозидизм,
- серцева недостатність,
- аритмії,
- подовження Q-T інтервалу,
- гіпертензія,
- вагітність,
- діабет (парентеральне застосування).

- Дотримуватись обережності при сумісному застосуванні з іншими симпатоміметиками, при гіпоксії; можливість розвитку гіпокаліємії при спільному призначенні з теофіллинами, кортикостероїдами, діуретиками.

Побічні ефекти:

- ЦНС: часто - тремор кінцівок, запаморочення, нервові збудження, головний біль, посмикування і миоклонуси;

- ССС: тахікардія, відчуття серцебиття, рідко (при використанні високих доз) підвищення систолічного артеріального тиску, периферична вазодилатація, аритмії.

- Інші: гіпокаліємія, гіперчутливість і (рідко) парадоксальний бронхоспазм на попередні введення препарату.

### Сальбутамол

1. Дозований інгалятор (ДІ) - аерозоль, 100 мкг/доза, в балончику 200 доз.

2. Порошок для інгаляцій. ВЕНТОДИСК (GlaxoWellcome) у ротадисках; ротадиск містить 8 доз по 200 мкг або 400 мкг сальбутамолу; в упаковці 15 ротадисків; пристрій для інгаляцій - дискхалер; САЛЬБЕН (Пульмомед) Суха пудра для інгаляції (підстава - сальбутамол), поміщена в циклохалер; 200 мкг/доза, циклохалере 200 доз. (Містить в якості носія 9,8 мг бензоату натрію, що володіє фунгіцидною, муколитическим і антисептичною властивістю).

3. Розчин для інгаляцій в ампулах (небулах) для застосування з допомогою небулайзера. Небули містять 2,5 мг сальбутамолу у 2,5 мл; 20 небул в упаковці.

### Режим дозування:

- Дорослі: 100-200 мкг (1-2 вдиху); при зберігаються симптоми до 3-4 разів на день. Діти: 100 мкг (1 вдих) до 200 мкг (2 вдихи) при необхідності. Профілактика бронхоспазму, індукована фізичним навантаженням - 200 мкг (2 вдихи), діти - 100 мкг (1 вдих).

- Порошок для інгаляцій: Дорослі: 200-400 мкг, при зберігаються симптоми до 3-4 разів на день. Діти: 200 мкг/доза. Профілактика бронхоспазму, індукована фізичним навантаженням - 400 мкг, діти - 200 мкг.

- Інгаляції через небулайзер: Дорослі та діти старше 18 міс.: хронічний бронхоспазм, що не піддається корекції комбінованою терапією, і загострення астми тяжкого перебігу - по 2,5 мг до 4 раз протягом дня (разова

доза може бути збільшена до 5 мг). Для лікування тяжкої обструкції дихальних шляхів дорослим можна призначити до 40 мг/добу під суворим медичним контролем в умовах стаціонару. Діти до 18 міс.: клінічна ефективність не вивчена.

- Таблетовані форми: дорослі: 4 мг (літніх і чутливих до препарату пацієнтам 2 мг) 3-4 рази на день; максимальна разова доза 8 мг. Діти: до 2 років - 100 мкг/кг 4 рази на день; 2-6 років - 1-2 мг 3-4 рази в день; 6-12 років - 2 мг 3-4 рази в день. Таблетки ВОЛЬМАКС 8мг і САЛЬТОС 7,23мг пролонгованої дії (з контрольованим вивільненням сальбутамолу) - 2 рази на день.

#### Фармакокінетика

Бронхолитический ефект обумовлений розслабленням гладкої мускулатури бронхів. Не руйнується легеневою катехол-О-метилтрансферазою і тому діє тривало. Релаксує матку, гальмує скорочувальну активність міометрія, попереджає передчасні пологи.

При інгаляції 10-20% досягає дрібних бронхів і поступово всмоктується, частина дози після проковтування абсорбується з ШКТ. При використанні таблеток пролонгованої дії добре всмоктується. Стах становить 30 нг/мл Тривалість циркуляції в крові на терапевтичному рівні становить 3-9 год, потім концентрація поступово знижується. Зв'язування з білками плазми - 10%. Проходить через плаценту, проникає в грудне молоко. Піддається біотрансформації в печінці.  $T_{1/2}$  - 3,8 ч. Виводиться незалежно від способу введення з сечею і жовчю, переважно у незміненому вигляді (90%) або у формі глюкуроніду.

Максимальна швидкість дії (зняття бронхоспазму) досягається при інгаляційному шляху введення. Бронходилатація настає вже на 4-5-й хвилині, зростає до 20-й хвилині і досягає максимуму через 40-60 хв; тривалість ефекту становить 4-5 ч. Найбільш виражений результат отримують після інгаляції 2 доз, подальше підвищення дози не призводить до зростання бронхіальної прохідності, але збільшує ймовірність розвитку

побічних явищ (тремор, головний біль, запаморочення). Позитивно впливає на мукоциліарний кліренс (при хронічному бронхіті збільшує його на 36%), стимулює секрецію слизу, активує функції миготливого епітелію. Гальмує викид медіаторів запалення з тучних клітин і базофілів, зокрема анти-IgE-індукований викид гістаміну, усуває антигензависиме придушення мукоциліарного транспорту і виділення фактора хемотаксису нейтрофілів. Попереджає розвиток індукованого алергеном бронхоспазму. Може викликати десенситизацію і редукцію числа бета-адренорецепторів, в т.ч. на лімфоцитах. Володіє рядом метаболічних ефектів : знижує вміст калію в плазмі, впливає на глікогеноліз і виділення інсуліну, чинить гіперглікемічний (особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою) і липолитический ефект, збільшує ризик розвитку ацидозу.

Побічні дії:

- З боку нервової системи і органів чуття: тремор (зазвичай кистей), неспокій, напруженість, підвищена збудливість, запаморочення, головний біль, порушення сну, короткочасні судоми.

- З боку серцево-судинної системи і крові (кровотворення, гемостаз): серцебиття, тахікардія (при вагітності - у матері і плоду), аритмія, розширення периферичних судин, зниження дат або підвищення сАД, ішемія міокарда, серцева недостатність, кардіопатія.

- З боку органів ШКТ: нудота, блювання, сухість або подразнення у роті або глотці, втрата апетиту.

- Інші: бронхоспазм (парадоксальний або викликаний гіперчутливістю до сальбутамолу), фарингіт, утруднене сечовипускання, пітливість, збільшення вмісту в крові глюкози, вільних жирних кислот, гіпокаліємія (дозозалежна), алергічні реакції у вигляді еритеми, набряку обличчя, утруднене дихання, розвиток фізичної і психічної лікарської залежності.

Лікарська взаємодія

- Збільшує активність стимуляторів ЦНС, кардіотропність гормонів щитовидної залози.

- Теофілін та ефедрин потенціюють токсичні ефекти.
- Кортикостероїди, інгібітори синтезу ПГ, трициклічні антидепресанти і блокатори MAO підвищують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, засоби для інгаляційного наркозу і леводопа - тяжких шлуночкових аритмій.
- Знижує ефективність бета-адреноблокаторів (включаючи офтальмологічні форми), антигіпертензивних засобів, антиангінальний ефект нітратів.
- Підвищує ймовірність глікозидній інтоксикації.

#### Тербуталіну сульфат

1. Ді: аерозоль, 250 мкг/доза, в балончику 400 доз
2. Порошок для інгаляцій: 500 мкг/доза, 200 доз у турбухалере.

#### Режим дозування:

- Дорослі: 250-500 мкг (1-2 вдиху), при зберігаються симптоми до 3-4 разів на день.
- Порошок для інгаляцій: Дорослі та діти старше 12 років: 500 мкг (1 інгаляція), при зберігаються симптоми до 4 раз на день, у важких випадках одна доза може бути збільшена до 3-х інгаляцій (не більше 12 інгаляцій на добу). Діти 5-12 років: 500 мкг, при зберігаються симптоми до 4 раз на день, у важких випадках разова доза може бути збільшена до 2 інгаляцій (не більше 8 інгаляцій на добу).

- Таблетовані форми (таблетки по 2,5 мг): Дорослі: 2,5 мг 3 рази на день протягом 1-2 тижнів, потім 5 мг 3 рази на день. Діти: 75 мкг/кг 3 рази в день; 7-15 років - 2,5 мг 2-3 рази в день.

#### Фармакокінетика

Вибірково порушує бета2-адренорецептори, підвищує активність аденілатциклази, стабілізує цАМФ, знижує концентрацію внутрішньоклітинного кальцію і розслаблює гладку мускулатуру. Релаксує поздовжні м'язи бронхів (бронхолітичну дію), знижує в'язкість бронхіального секрету, збільшує рухливість війок миготливого епітелію (покращує



мукоциліарний Cl). Стабілізує мембрани тучних клітин (протиалергічний ефект), гальмує вивільнення медіаторів алергії (серотоніну, гістаміну та ін). Розслаблює гладку мускулатуру матки (токолитическое дія).

Після інгаляції повільно всмоктується із дихальних шляхів (велика частина проковтується і абсорбується з ШКТ). При п/к введення Стах досягається через 15-30 хв. Не проникає через ГЕБ, але проходить через плацентарний бар'єр. Підлягає інтенсивній біотрансформації у печінці з утворенням неактивних метаболітів. Екскретується нирками, кишечником, лактуючими молочними залозами. T<sub>1/2</sub> становить 4 ч.

Дія починається через 30 хв після п/к введення, клінічно значуще поліпшення функції дихання спостерігається через 60-120 хв, досягає максимуму протягом 120-180 хв і триває до 4 ч.

Побічні дії:

- Неспокій, безсоння, головний біль, запаморочення, тремор, пітливість, гіперрефлексія, слабкість, мідріаз,
- тахікардія, порушення ритму, серцебиття,
- гіпер - або гіпотонія,
- нудота, печія, блювання, неприємний присмак у роті,
- атонія сечового міхура,
- алергічні реакції.

Лікарська взаємодія

- Збільшує активність інших адреноміметиків, ймовірність побічних проявів антидепресантів (трициклічних та інгібіторів MAO).
- Адреноблокатори, особливо бета-адренолітики, знижують ефект.

Фенотерола гідробромід (Беротек)

- Аерозоль, 100 і 200 мкг/доза, в балончику 200 доз.
- Розчин для інгаляцій 1 мг/мл, 20 мл у флаконі.

Режим дозування:

- Дорослі: 100-200 мкг через аерозольний ДІ (1-2 вдиху Беротека 100) 1-3 рази на день. Використання Беротека 200 рекомендується тільки при персистуючому бронхоспазмі, не контрольованому Беротеком 100, не більше 400 мкг кожні 6 годин. Максимальна добова доза - 1,6 мг.

- Дітям до 16 років не рекомендується. Діти: 6-12 років - 100 мкг (1 вдих Беротека 100).

#### Фармакокінетика

Вибірково стимулює бета2-адренорецептори. Розслабляє гладку мускулатуру бронхів і судин та протидіє розвитку бронхоспастичних реакцій, зумовлених впливом гістаміну, метахолина, холодного повітря та алергенів (реакції гіперчутливості негайного типу). Відразу після призначення фенотерол блокує вивільнення медіаторів запалення і бронхообструкції з опасистих клітин. Крім того, при використанні фенотерола в більш високих дозах відмічалось посилення мукоциліарного кліренсу.

Бета-адренергічний вплив препарату на серцеву діяльність (збільшення сили і ЧСС) обумовлено судинним дією фенотерола, стимуляцією бета2-адренорецепторів серця, а при використанні доз, що перевищують терапевтичні, - стимуляцією бета1-адренорецепторів. Тремор є найбільш частим небажаним ефектом при використанні бета-агоністів.

Препарат зменшує скоротливу активність і тонус міометрія.

В залежності від методу інгаляції і використовуваної інгаляційної системи близько 10-30% активної речовини, що вивільняється з аерозольного препарату після інгаляції, досягає нижніх дихальних шляхів, а інша частина депонується у верхніх дихальних шляхах і проковтується. У результаті деяка кількість ингалируемого фенотерола потрапляє в ШКТ. Після інгаляції 1 дози препарату ступінь всмоктування становить 17% від введеної дози. Всмоктування носить двофазний характер - 30% фенотерола гідроброміду швидко всмоктується з  $T_{1/2}$  11 хв., і 70% всмоктується повільно з  $T_{1/2}$  120 хв.

Після введення внутрішньо всмоктується близько 60% фенотерола гідроброміду. Час досягнення  $C_{max}$  плазми крові - 2 ч. Зв'язування з білками плазми - 40-55%. Метаболізується в печінці. Виводиться нирками та з жовчю у вигляді неактивних сульфатних кон'югатів.

При парентеральному введенні фенотерола гідробромід виводиться відповідно трифазної моделі з  $T_{1/2}$  - 0,42 хв, 14,3 хв і 3,2 ч. Біотрансформація фенотерола гідроброміду у людини протікає виключно шляхом кон'югації з сульфатами переважно в стінці кишечника.

Фенотерола гідробромід може проникати в незмінену вигляді через плацентарний бар'єр і потрапляти в грудне молоко.

Побічні дії:

- З боку ЦНС: дрібний тремор, нервозність; рідко - головний біль, запаморочення, порушення акомодатції; у поодиноких випадках - зміна психіки.

- З боку серцево-судинної системи: тахікардія, серцебиття (особливо у пацієнтів з обтяжуючими факторами); рідко (при застосуванні у високих дозах) - зниження дат, підвищення сАД, аритмія.

- З боку респіраторної системи: у поодиноких випадках - кашель, місцеве подразнення; дуже рідко - парадоксальний бронхоспазм.

- З боку органів ШКТ: нудота, блювання.

- Алергічні реакції: рідко - висип, ангіоневротичний набряк язика, губ та обличчя, кропив'янка.

- Інші: гіпокаліємія, посилення потовиділення, слабкість, міалгія, судоми, затримка сечі.

Лікарська взаємодія

- Бета-адренергічні та антихолінергічні засоби, ксантинові похідні (теофілін) можуть посилювати бронхорозширюючу дію. Одночасне призначення інших бета-адреноміметиків, що потрапляють у системний кровотік, антихолінергічних засобів або ксантинових похідних (наприклад, теофіліну) може призводити до посилення побічних ефектів.

- Можливо значне ослаблення бронхорасширяющего дії при одночасному призначенні бета-адреноблокаторів.

- Одночасне застосування з інгібіторами МАО і трициклічними антидепресантами посилює дію Беротека Н.

- Інгаляції галогенізованих вуглеводних анестетиків (галотан, трихлоретилен, энфлуран) можуть підсилювати дію Беротека Н на серцево-судинну систему.

- На тлі застосування Беротека Н можливий розвиток гіпокаліємії, яка може посилюватися при одночасному призначенні ксантинових похідних, стероїдів та діуретиків. Цьому факту слід приділяти особливу увагу при лікуванні пацієнтів з тяжкими формами обструктивних захворювань дихальних шляхів.

- Гіпокаліємія може призводити до підвищення ризику виникнення аритмій у пацієнтів, які отримують дигоксин. Крім того, гіпоксія може посилювати негативний вплив гіпокаліємії на серцевий ритм. У подібних випадках рекомендується проводити моніторування рівня калію у сироватці крові.

### **3.2. Фармакодинаміка, фармакокінетика, побічні дії та лікарська взаємодія пролонгированных b2-агоністів**

Показання: зворотня бронхіальна обструкція (включаючи "нічну" астму і астму «фізичного зусилля») у пацієнтів, які потребують тривалої і регулярної бронходилатационной терапії та отримують адекватні дози інгаляційних протизапальних препаратів (кортикостероїди і/або кромони) або оральні кортикостероїди. Важливо пояснити хворим, що ці препарати не призначені для купірування гострих нападів ядухи, а призначаються для їх профілактики, як тривалого контролю над симптомами БА.

Сучасні бронходилататоры за механізмами дії поділяються на препарати, які відтворюють дію адренергічної стимуляції (симпатоміметики або β2-агоністи), блокуючі бронхосуживаю-най вплив ацетилхоліну на

бронхи (холінолітики або холіноблокатори або антихолінергіки), комбіновані засоби і теофіліни (метилксантини). У свою чергу, всі ці препарати поділяються на засоби короткої та пролонгованої дії.

До їх основних властивостей відносяться стимуляція  $\beta_2$ -адренорецепторів, розслаблення гладкої мускулатури бронхів, зниження гіперреактивності дихальних шляхів, покращення мукоциліарного кліренсу, зниження судинної проникності і ексудації плазми (протинабрякову дію), стабілізація мембран тучних клітин і зменшення викиду медіаторів запалення. Перевагами цих препаратів є також швидкий (вже через 3-5 хвилин), виражений бронхолитический ефект протягом 3-6 годин. Однак при цьому препаратам цієї групи властива і досить значна кількість побічних ефектів, особливо при частому (більше 4 разів у добу) використанні. До них належать тремор внаслідок прямої дії препарату на  $\beta_3$ -адренорецептори скелетної мускулатури, тахікардія, яка може бути пов'язана або з прямим впливом на  $\alpha$ -адренорецептори передсердь, або розвиватися під впливом рефлекторного відповіді внаслідок периферичної вазодилатації через  $\beta_2$ -рецептори. Більш рідкісними і менш вираженими ускладненнями терапії  $\beta_2$ -агоністами короткої дії є гіпокаліємія, гіпоксемія і дратівливість, а також швидке зниження лікувального ефекту при повторному застосуванні лікарських препаратів.

Їх характерною особливістю є тривалість терапевтичного ефекту - близько 12 годин, у зв'язку з чим у комбінації з протизапальними засобами їх логічно застосовувати для проведення планової терапії пацієнтів, які страждають на БА та/або ХОЗЛ. Сальметерол та формотерол (для останнього також характерний швидкий початок дії) здатні розслабляти гладку мускулатуру бронхів, посилювати мукоциліарний кліренс, зменшувати судинну проникність і вивільнення медіаторів із опасистих клітин і базофілів, забезпечувати тривалу захист від впливу тригерних факторів, що призводять до бронхообструкції. Однак необхідно мати на увазі, що ці кошти не рекомендуються для проведення монотерапії БА, а також існує певний ризик

зниження їх бронходилатируючого ефекту при тривалому застосуванні. Побічні ефекти при їх використанні можуть бути ідентичними для  $\beta_2$ -агоністів короткої дії.

Побічні ефекти:

- порушення смаку, нудота, безсоння;
- можливий розвиток парадоксального бронхоспазму у хворих з тяжкою астмою.

Сальметерол (Серевент)

- Аерозоль, 25 мкг/доза. В балончику 60 або 120 доз.
- Порошок для інгаляцій: (сальметерола ксинафоат) у ротадисках; ротадиск містить 4 дози; 50 мкг/доза; в упаковці 15 ротадисків; пристрій для інгаляцій - дискхалер.

Режим дозування:

- Дорослі: 50 мкг (вміст 1 клітинки блістери або 2 інгаляції аерозолю) 2 рази на добу. При необхідності можливе збільшення дози до 100 мкг 2 рази/добу (з обережністю).
- Діти віком старше 4 років: По 25-50 мкг 2 рази на добу.

Фармакодинаміка.

Сальметерол є селективним агоністом  $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії (12 год). Молекула сальметерола має довгий бічний ланцюг, який зв'язується із зовнішньою ділянкою рецептора. Завдяки цим фармакологічним властивостям сальметерол є більш ефективним для попередження гістамін-індукований бронхоспазму та викликає більш тривалу (не менше 12 год) бронходилатацію порівняно із звичайними агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів короткої дії.

Дослідження *in vitro* показали, що сальметерол ефективно і довгостроково інгібує вивільнення в тканинах легенів медіаторів опасистих клітин, таких як гістамін, лейкотрієни і простагландин D<sub>2</sub>. У людини сальметерол пригнічує ранню і пізню стадію реакції на вдихувані алергени; після введення однієї дози пригнічення пізньої стадії триває до 30 годин, коли бронхорозширюючий ефект вже відсутній. Одноразове введення сальметерола зменшує гіперреактивність бронхів. Ці дані свідчать про те, що сальметерол крім властивостей бронходилататора володіє додатковим дією, клінічна значимість якої остаточно не встановлена. Цей механізм дії відрізняється від протизапального ефекту глюкокортикостероїдів (ГКС).

Сальметерол діє як агоніст  $\beta$ <sub>2</sub>-адренорецепторів у відношенні оборотного компоненту ХОЗЛ.

Дія сальметерола характеризується зменшенням симптомів захворювання і підвищенням якості життя пацієнтів.

*In vitro* у людини сальметерол підвищує частоту руху війок епітеліальних клітин бронхіального дерева, а також зменшує токсичну дію *Pseudomonas* на епітелій бронхів у пацієнтів з муковісцидозом.

#### Фармакокінетика

Сальметерол чинить місцево в бронхах, тому його терапевтичний ефект не залежить від концентрації в плазмі. Дані по фармакокінетиці сальметерола обмежені, тому що технічно важко визначити дуже низькі концентрації препарату в плазмі (200 пг/мл і менше) після його інгаляційного введення в терапевтичних дозах. При регулярному застосуванні інгаляційного сальметерола ксинафоата в системному кровотоці визначається гідроксинафтоєвая кислота в концентраціях до 100 нг/мл. Ці концентрації приблизно в 1000 разів нижче стаціонарних концентрацій, виявлених під час токсикологічних досліджень, і не викликали несприятливих ефектів при тривалій (більше 12 місяців) терапії пацієнтів з обструкцією дихальних шляхів.

Побічні дії:

- У деяких пацієнтів відзначалися побічні реакції, характерні для агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів, такі як тремор, відчуття серцебиття та головний біль. Ці ефекти були мінущими або їхня вираженість зменшувалася на фоні регулярного терапії Серевентом.

- У пацієнтів зі схильністю до розвитку аритмій можуть відзначатися порушення серцевого ритму, включаючи миготливу аритмію, суправентрикулярну тахікардію та екстрасистолію. У деяких пацієнтів можливе виникнення тахікардії.

- Є повідомлення про артралгії та реакції гіперчутливості, включаючи висипання, набряк та ангіоневротичний набряк.

- У поодиноких випадках відзначалися м'язові судоми.

- Інгаляційні препарати можуть спричиняти парадоксальний бронхоспазм. Парадоксальний бронхоспазм необхідно негайно лікувати за допомогою швидкодіючого інгаляційного бронходилататора. У разі виникнення парадоксального бронхоспазму слід відразу ж припинити застосування Серевента, оцінити стан пацієнта, провести необхідне обстеження і за необхідності призначити терапію іншими лікарськими препаратами.

Лікарська взаємодія

- У пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів, що приймають Серевент, слід уникати призначення як неселективних (пропранолол), так і селективних (атенолол) блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, за винятком випадків, коли є переконливі підстави для їх застосування.

Формотерол

- Порошок для інгаляцій в капсулах, 12 мкг формотерола фумарату в 1 капсулі, в упаковці 30 шт Упаковка в комплекті з аэролайзером.

Режим дозування:



- Дорослі: 4,5-9 мкг - 1 або 2 рази в день. Дозу можна вводити вранці і на ніч. У деяких випадках пацієнти можуть приймати 18 мкг 1 або 2 рази в день. Максимальна добова доза - 36 мкг.

- Діти 6 років і старше: 4,5-9 мкг 1 або 2 рази в день.

#### Фармакокінетика

Фармакокінетика формотерола fumarату вивчалася на здорових добровольцях, застосовували його в дозах, що перевищують рекомендовані, і на пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували формотерола fumarат в терапевтичних і перевищують їх дозах. Виведення формотерола з сечею в незміненому вигляді використовувалося як непрямий показник системної експозиції. Розподіл формотерола з плазми крові відповідало ниркової екскреції, а  $T_{1/2}$  розподілу і виведення були схожими. Після одноразової інгаляції у 12 здорових добровольців 120 мкг формотерола fumarату він швидко абсорбувався в плазму, досягаючи  $C_{max}$  (92 пг/мл) протягом 5 хв. У пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували формотерола fumarат у дозі 12 або 24 мкг два рази на добу протягом 12 тижнів, його середня плазмова концентрація коливалася в межах 4,0-8,8 пг/мл і 8,0-17,3 пг/мл відповідно через 10 хв, 2 і 6 год після інгаляції. Після інгаляції 12-96 мкг формотерола fumarату 10 здоровими добровольцями екскреція з сечею R,R - і S,S-енантіомерів формотерола збільшувалася пропорційно дозі, таким чином, абсорбція формотерола fumarату після інгаляції носить лінійний характер у розглянутому діапазоні доз.

У дослідженні у хворих на бронхіальну астму, які отримували по 12 або 24 мкг формотерола fumarату інгаляційно двічі в добу протягом 4 або 12 тижнів, індекс кумуляції, оцінюваний по екскреції незміненого препарату з сечею, коливався в межах 1,63-2,08 в порівнянні з початковою дозою. Для пацієнтів з ХОЗЛ, які застосовували формотерола fumarат по 12 або 24 мкг два рази на добу протягом 12 тижнів, індекс кумуляції, розрахований по екскреції незміненого препарату з сечею, склав 1,19-1,38. Це підтверджує

деякий накопичення формотерола фумарату в плазмі при багатократному прийомі.

Кількість формотерола фумарату, виведене на тлі рівноважної концентрації, було практично рівним передбаченого на підставі фармакокінетики після одноразового прийому. Імовірно, велика частина формотерола фумарату (аналогічно іншим інгаляційним ЛЗ) буде проковтуватися і потім всмоктуватися з ШЛУНКОВО-кишкового тракту. Зв'язування *in vitro* з білками плазми становить 61-64% при концентрації 0,1-100 нг/мл, з альбуміном - 31-38% при концентрації в плазмі 5-500 нг/мл (дані плазмові концентрації перевищують таку після інгаляції 120 мг формотерола фумарату). Формотерола фумарат метаболізується головним чином шляхом прямого глюкуронидирования з фенольною або аліфатичної гідроксильної групи і О-деметилування з подальшою кон'югацією з глюкуронідом за будь фенольної гідроксильної групи. Інший шлях біотрансформації включає сульфатування і деформілювання, що супроводжується сульфатированим. Переважним шляхом є пряма кон'югація з фенольної гідроксильної групи, другим за значимістю шляхом О-деметилування, що супроводжується кон'югацією з фенольної 2'-гідроксильної групи. У Про-деметилюванні формотерола фумарату беруть участь чотири ізоферменту цитохрому Р450 (СYP2D6, СYP2C19, СYP2C9 та СYP2A6). У терапевтичних концентраціях формотерол не пригнічує ферменти цитохрому Р450.

У деяких пацієнтів може зустрічатися недостатня функціональна активність одного або обох ізоферментів СYP2D6 і СYP2C19. Однак може недостатність одного або обох ізоферментів призводити до збільшення системної експозиції або розвитку системних побічних ефектів, невідомо (адекватних досліджень не проводилося). Після прийому всередину 80 мкг радіоактивно-міченого формотерола фумарату двома здоровими добровольцями 59-62% виводилося з сечею і 32-34% - з фекаліями протягом 104 год; нирковий кліренс формотерола фумарату у них склав близько 150 мл/хв. У 16 пацієнтів з бронхіальною астмою, які отримували інгаляційно 12

мкг або 24 мкг формотерола фумарату, близько 10% препарату виводилося з сечею у незміненому вигляді та 15-18% - у вигляді кон'югатів.

У 18 пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували формотерола фумарат у таких же дозах, ці показники склали 7% і 6-9% відповідно. Після одноразової інгаляції 120 мкг формотерола фумарату у 12 здорових добровольців термінальний  $T_{1/2}$  (на підставі вимірювань плазмових концентрацій) склав 10 ч. При розрахунку за рівнем ниркової екскреції термінальний  $T_{1/2}$  R,R - і S,S-енантіомерів формотерола фумарату склав 13,9 і 12,3 год відповідно. Після одноразової інгаляції 12-120 мкг формотерола фумарату здоровими добровольцями, одноразового і повторного прийому формотерола фумарату в дозі 12 або 24 мкг мкг пацієнтами з бронхіальною астмою частка R,R - і S,S-енантіомерів незміненої речовини, виявленої в сечі, склала 40% і 60% відповідно (співвідношення двох енантіомерів залишається постійним у дослідженому діапазоні доз і відсутні свідчення накопичення одного з них щодо іншої при повторних прийомах).

Після корекції за масою тіла не виявлено значущих відмінностей фармакокінетичних показників в залежності від статі. У клінічних випробуваннях формотерола фумарат отримували пацієнти літнього віку з бронхіальною астмою (318 осіб у віці 65 років і старше, 39 осіб - 75 років і старше) та ХОЗЛ (395 та 62 особи у віці 65 років і старше 75 років і старше відповідно). Виражених відмінностей в безпеці і ефективності формотерола фумарату у людей похилого і молодого віку виявлено не було; інфекції дихальних шляхів з дещо більшою частотою відмічалися у пацієнтів віком 75 років і старше, але їх зв'язок з прийомом формотерола фумарату не була встановлена

У дітей 5-12 років з бронхіальною астмою, які отримували інгаляції формотерола фумарату в дозі 12 або 24 мкг мкг двічі на добу протягом 12 тижнів, індекс кумуляції, розрахований по ниркової екскреції незміненого формотерола фумарату, коливався в межах 1,18-1,84 (у дорослих - 1,63-2,08). В сечі у дітей виявлялося близько 6% формотерола фумарату в незміненому

вигляді і 6,5-9% - у вигляді кон'югатів. Фармакокінетика формотерола фумарату у людей з ураженням печінки або нирок та в пацієнтів літнього віку не досліджувалася.

Побічні дії формотерола фумарату схожі з побічною дією інших селективних бета2-адреноміметиків і включають стенокардію, артеріальну гіпо - або гіпертензію, тахікардію, аритмію, нервозність, головний біль, тремор, сухість у роті, серцебиття, запаморочення, судоми, нудоту, стомлюваність, слабкість, гіпокаліємію, гіперглікемію, метаболічний ацидоз і безсоння.

- З боку нервової системи і органів чуття: тремор 1,9% (0,4%), запаморочення 1,6% (1,5%), безсоння 1,5% (0,8%).

- З боку респіраторної системи: бронхіт 4,6% (4,3%), інфекції органів грудної клітини 2,7% (0,4%), диспное 2,1% (1,7%), тонзиліт 1,2% (0,7%), дисфонія 1,0% (0,9%).

- Інші: вірусні інфекції 17,2% (17,1%), біль у грудях 1,9% (1,3%), висип 1,1% (0,7%).

- Три побічних ефекту - тремор, запаморочення і дисфонія - виявилися дозозалежними (досліджувалися дози 6, 12 і 24 мкг при прийомі двічі на добу).

#### Лікарська взаємодія

Як ми вказували вище, в терапії БОС часто виникає необхідність у комбінації бронхолітиків з протизапальними засобами, до яких відносять кромони і особливо інгаляційні глюкокортикоїди (ІГКС). Дана група лікарських засобів хоча і не володіє прямим бронхорасширяючим дією, але здатна значно посилювати бронходилатацію шляхом ефективного впливу на запальний процес в бронхіальному дереві. Кромони рекомендується використовувати пацієнтам з інтермітуючої БА. Вони не застосовуються у хворих на ХОЗЛ. ІГКС показані пацієнтам з персистоючою БА, гострим

обструктивним бронхітом і ХОЗЛ, якщо при останньому доведена ефективність терапії при пробному застосування даної групи препаратів.

Інші адренергічні засоби на фоні прийому формотерола слід використовувати з обережністю, оскільки існує ризик потенціювання передбачуваних симпатоміметичних ефектів формотерола. При одночасному застосуванні похідних ксантину, стероїдів або діуретиків може посилюватися гіпокаліємічний ефект агоністів адренергічних рецепторів. Зміни на ЕКГ і/або гіпокаліємія, обумовлені некалійсберегаючими діуретиками, такими як петльові або тіазидні діуретики, можуть раптово посилюватися бета-адреноміметиками, особливо при перевищенні дози останніх (незважаючи на те, що клінічна значущість цих ефектів невідома, потрібна обережність при одночасному призначенні препаратів цих груп). Формотерол, як і інші бета2-агоністи, повинен з особливою увагою призначатися при одночасному прийомі інгібіторів МАО, трициклічних антидепресантів чи інших лікарських засобів, що здатні подовжувати інтервал QTc, оскільки це може потенціювати ефект адреноміметиків на серцево-судинну систему (підвищується ризик розвитку шлуночкових аритмій). Формотерол та бета-адреноблокатори можуть взаємно пригнічувати ефекти один одного при одночасному призначенні. Бета-адреноблокатори можуть не тільки перешкоджати фармакологічній дії бета-агоністів, але і здатні викликати важкий бронхоспазм у пацієнтів з бронхіальною астмою.

#### 4. М-ХОЛІНОЛІТИКИ

Препарати блокують дію ацетилхоліну на М-холінергічні рецептори, які представлені переважно у великих повітроносних шляхах. Відповідно, ефект препаратів більш виражений при бронхітах, ніж при астмі, яка характеризується переважним залученням периферичних бронхів. У зв'язку з цим традиційно визнані як більш ефективні в лікуванні бронхоконстрикції, пов'язаної з хронічним бронхітом у пацієнтів, які не відповідають на терапію  $\beta_2$ -агоністами.

Поряд з розслабленням мускулатури бронхів, холінолітичні препарати мають ряд ефектів, що ускладнюють їх застосування: викликають сухість слизових оболонок носоглотки і верхніх дихальних шляхів, знижують секрецію бронхіальних залоз і рухливість війок епітелію, тобто пригнічують евакуаторну функцію бронхів, збільшують число серцебиття, стимулюють розширення зіниці, почервоніння шкіри.

Загальні показання для переважного застосування холінолітиків при БА:

- є засобом вибору при переважанні ознак бронхіту, службовця клінічним еквівалентом астми, в першу чергу, у літніх людей, у т.ч. «пізня астма» (важливо використовувати препарати спільно з муколітичними і відхаркувальними засобами);

- при «кашльовий астмі» (кашель як еквівалент нападу астми), при бронхіальній обструкції, яка провокується фізичним навантаженням, холодом, вдиханням пилу, газів;

- при бронхообструктивному синдромі з вираженою бронхореей («волога астма»);

- у хворих на БА з протипоказаннями до призначення  $\beta_2$ -адреностимуляторів; холінолітики більш ефективні для профілактики, ніж для «зняття» вже розвиненого бронхоспазму;

- при психогенної астмі та особливості гормонального фону (предменструальна астма, поєднання астми з тиреотоксикозом) застосування комплексу холінолітичних і заспокійливих засобів має перевагу порівняно з b-адреноміметиками;

- як антидот при помилковому призначення хворому b-блокаторів (при цьому b-адреноміметики діють на вже блоковані рецептори і тому не знімають спазм).

- Після інгаляції ипратропиума броміду досягається максимальний ефект через 30-60 хв. Тривалість дії-від 3 до 6 годин. Окситропиума бромід має схожі характеристики. Представляється перспективним введення в практику нового препарату цієї групи - тиотропиума, що володіє пролонгованою дією.

Механізм бронхолитического дії холінолітиків зумовлений блокадою мускаринових холінорецепторів, в результаті чого пригнічується рефлекторне звуження бронхів, викликаний подразненням ірритативних холінергічних рецепторів, і знижується тонус блукаючого нерва. У міжнародних та вітчизняних документах, присвячених питанням лікування хворих на ХОЗЛ і деяких категорій пацієнтів з БА, ці кошти позначені як засоби вибору для терапії ХОЗЛ і в якості додаткових бронходилатуючих коштів при БА середнього і важкого ступеня тяжкості в осіб літнього, старечого і дитячого віку. До характерних особливостей холінолітиків відносяться повільний початок їх дії (через 30-60 хвилин), відсутність кардіотоксичності, що робить їх препаратами вибору для пацієнтів з кардіологічними та циркуляторними порушеннями, а також для пацієнтів похилого і старечого віку, відсутність звикання і зниження ефективності при повторному застосуванні, незначна кількість побічних ефектів у вигляді сухості і гіркомого смаку в роті. Слід зазначити, що позитивні ефекти холінолітиків не вичерпуються тільки їх бронходилатуючим ефектом. Вони здатні знижувати чутливість каш-лівих рецепторів і секрецію в'язкого мокротиння, зменшувати споживання кисню дихальними м'язами. Недоліком

холінолітиків короткої дії є більш повільний початок дії порівняно з  $\beta_2$ -агоністами. Холінолітики тривалої дії (ипротропія бромід) в останні роки міцно зайняв своє місце поряд з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії в терапії БОС при ХОЗЛ і важких формах БА.

Свідчення:

- зворотня бронхіальна обструкція, частково оборотна при хронічному бронхіті.

Застереження: глаукома, гіпертрофія передміхурової залози, вагітність.

Побічні ефекти:

- сухість у роті,
- рідко - затримка сечі.

Ипратропиума бромід (атровент)

Фармакодинаміка

Ипратропиума бромід (ІБ) оборотно блокує М-холінорецептори в органах-мішенях, якими при інгаляційному шляху введення препарату є гладенькі м'язи бронхів і залозистий апарат ЛОР - органів та БЛС. В результаті досягається бронхолитический ефект і знижується секреція залоз слизової оболонки носа та бронхів. Клінічно важливо, що при цьому МЦК не страждає. Особливо бронхіальна прохідність значно поліпшується при тривалому призначенні ІБ. Тривале застосування препарату знижує кількість загострень ХОЗЛ, покращує газообмін і якість сну у таких хворих. У ЛПВ чутливість до ІБ не знижується. До препарату не виникає тахіфілаксії. Препарат не чинить кардіотоксичної дії і не викликає вазодилатації. При недостатній ефективності доцільно поєднання з БДА та метилксантинами.

Фармакокінетика

Бронхолітичну дію ІБ розвивається відносно повільно але, досягає максимуму через 30 - 60 хв після інгаляції і триває 5 - 8 ч. Блокує м-холінорецептори гладкої мускулатури трахеобронхіального дерева. Маючи



структурну схожість з молекулою ацетилхоліну, є його конкурентним антагоністом. Як похідне четвертинного азоту мало розчинний у жирах і погано дифундує через біологічні мембрани. Має низьку біодоступність - для розвитку тахікардії (системний ефект) необхідно вдихання близько 500 доз; лише 10% досягає дрібних бронхіол і альвеол, а решта осідає в глотці або порожнини рота і проковтується. В ШКТ практично не абсорбується і екскретується з фекаліями. Частина, що всмокталася (невелика) метаболізується у вісім неактивних або слабо активних антихолінергічних метаболітів (виводяться з сечею). Бронходилатуючий ефект розвивається через 5-10 хв після інгаляції і триває протягом 5-6 год. Розширює переважно великі та середні бронхи, знижує секрецію бронхіального слизу.

Показання до призначення:

- Базисна терапія ХОЛ і ХОЗЛ.
- Симптоматична терапія БА (при протипоказаннях до застосування БДА і метилксантинів або їх непереносимості, а також для потенцірування терапевтичних ефектів).

- Функціональні проби на оборотність бронхіальної обструкції.

Режим дозування: дорослим по 2 дози 3-4 рази на добу.

Побічні ефекти: можливі: кашель, сухість у роті, біль у горлі.

Протипоказання: підвищена чутливість до атропіноподібною речовин і харчових продуктів, що містять соєві боби і арахіс.

Особливі вказівки: ІБ слід з обережністю застосовувати у хворих із закритокутовою глаукомою та аденомою передміхурової залози.

Побічні дії:

- Найбільш часті небажані ефекти: головний біль, нудота, сухість у роті.

- Ефекти, пов'язані з антихолінергічною дією: тахікардія, серцебиття, порушення акомодатції, зменшення секреції потових залоз, порушення

моторики ШКТ, затримка сечі (у пацієнтів з обструктивним ураженням сечовивідних шляхів підвищується ризик розвитку затримки сечі).

- З боку респіраторної системи: іноді - кашель, рідше - парадоксальний бронхоспазм.

- Алергічні реакції: можливі шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк ротоглотки, анафілаксія).

- Є окремі повідомлення про виникнення ускладнень з боку очей (розширення зіниці, підвищення внутрішньоочного тиску, закритокутова глаукома, біль в оці) при попаданні аерозолу іпратропію броміду (або комбінованого з бета2-агоністами аерозолу іпратропію броміду) в очі.

#### Лікарська взаємодія

- Посилює бронхолитический ефект бета-адреноміметиків і похідних ксантину (теофілін).

- Антихолинергический ефект посилюється холінолітичними протипаркінсонічними ЛЗ, хінідином, трициклічними антидепресантами.

- При одночасному застосуванні з іншими антихолінергічними ЛЗ - адитивна дія.

#### Тиопропію бромід (спирива)

Тиопропію бромід (ТБ) - М-холінолітики. Особливістю препарату є висока спорідненість до М3-холінорецепторами та повільна дисоціація утворюється комплексу препарат-рецептор, завдяки чому виражений бронхолітичний ефект ТБ триває не менше 24 годин. Причому бронходилатація, що виникає після інгаляцій ТБ є практично місцевим ефектом. У терапевтичних дозах ТБ не чинить системного холінолітичної дії, а отже, відповідних побічних ефектів. Виражений бронхолітичний ефект досягається на третій день лікування. При застосуванні протягом 1 року появи толерантності не відзначається. Протягом усього періоду лікування

значно покращується якість життя хворих. Можливе застосування ТБ з БДА, метилксантинами, ІГК.

#### Фармакокінетика

Бронходилатирующее засіб, що блокує м-холінорецептори гладкої мускулатури трахеобронхіального дерева. Володіє однаковим спорідненістю до різних підтипів мускаринових рецепторів від M1 до M5. Результатом інгібування M3-рецепторів у дихальних шляхах є розслаблення гладкої мускулатури. При інгаляційному способі введення тиотропиум надає виборчий ефект, при цьому в терапевтичних дозах не викликає системних антихолінергічних побічних ефектів. Бронходилатуючий ефект залежить від дози і зберігається не менше 24 год, що пов'язано з повільною дисоціацією від M3-рецепторів. Вивільнення від M2-рецепторів відбувається швидше, ніж від M3. Високу спорідненість до рецепторів та повільна дисоціація обумовлюють виражений і тривалий бронходилатуючий ефект у пацієнтів з ХОЗЛ. Значно покращує функцію легень (ФЖЕЛ) через 30 хв після одноразової дози, збільшує ранкову і вечірню пікову швидкість видиху. Фармакодинамічна рівновага досягається протягом 1 тиж, а виражений бронходилатуючий ефект спостерігається на 3 добу.

Тиотропію бромід - четвертинні похідне амонію, помірно розчинний у воді. Тиотропію бромід випускається у вигляді розчину для інгаляцій, який застосовується з допомогою інгалятора Респимат®. Приблизно 40% від величини інгаляційної дози осідає в легенях, решта надходить в ШКТ. Деякі фармакокінетичні дані, наведені нижче, були отримані при використанні доз, які перевищують рекомендовані для лікування.

Після інгаляції розчину молодими здоровими добровольцями встановлено, що в системну циркуляцію надходить близько 33% від величини інгаляційної дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування тиотропію броміду, у зв'язку з тим, що він погано всмоктується з ШКТ. Абсолютна біодоступність при прийомі внутрішньо становить 2-3%. Стах в плазмі спостерігається через 5 хв після інгаляції.

Зв'язування препарату з білками плазми становить 72%; Vd - 32 л/кг. На стадії динамічного рівноваги пікова концентрація тіотропію броміду в плазмі у пацієнтів з ХОЗЛ становить 10.5-11.7 пг/мл через 10 хв після застосування препарату в дозі 5 мкг за допомогою інгалятора Респимат®. На стадії динамічного рівноваги найменша концентрація в плазмі становить 1.49-1.68 пг/мл. Дослідження показали, що тіотропію бромід не проникає через ГЕБ.

Ступінь біотрансформації незначна. Це підтверджується тим, що після в/в введення препарату молодим здоровим добровольцям у сечі виявляється 74% субстанції тіотропію броміду в незміненому вигляді. Тіотропію бромід є ефіром, який розщеплюється на етанол-N-метилскопин, і дитиєнілгліколиєву кислоту; ці сполуки не зв'язуються з мускариновими рецепторами.

У дослідженнях *in vitro* показано, що деяка частина препарату (< 20% дози після в/в введення) метаболізується шляхом окислення цитохромом P450 з подальшою кон'югацією з глутатіоном і утворенням різних метаболітів. Даний механізм може гальмуватися інгібіторами ізоферментів CYP 2D6 і 3A4 (хінідин, кетоконазол і гестоден). Таким чином, CYP2D6 та 3A4 беруть участь у метаболізмі препарату. Тіотропію бромід навіть у сверхтерапевтических концентраціях не інгібує цитохромом P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 або 3A в мікросомах печінки людини.

Термінальний T<sub>1/2</sub> тіотропію після інгаляції становить 5-6 днів. Загальний кліренс після в/в введення препарату молодим здоровим добровольцям становив 880 мл/хв, при індивідуальній варіабельності 22%. Тіотропію бромід після в/в введення в основному виводиться нирками в незміненому вигляді (74%). Після інгаляції розчину ниркова екскреція становить 20.1-29.4%, решта неабсорбована частина виводиться через кишечник. Нирковий кліренс тіотропію перевищує кліренс креатиніну, що свідчить про його канальцевої секреції. Після тривалого інгаляційного прийому препарату 1 раз/ пацієнтами з ХОЗЛ фармакокінетичні рівновага досягається на 7 день; при цьому в подальшому не спостерігається кумуляції.

Тіотропію бромід має лінійну фармакокінетику у терапевтичних межах після в/в застосування, інгаляції сухого порошку і інгаляції розчину.

#### Фармакокінетика в особливих клінічних випадках

У літньому віці відзначається зниження ниркового кліренсу тіотропію броміду (326 мл/хв у пацієнтів з ХОЗЛ у віці до 58 років і 163 мл/хв у пацієнтів з ХОЗЛ старше 70 років), що, можливо, пояснюється зниженням функції нирок. Екскреція тіотропію броміду з сечею після інгаляційного застосування знижується з 14% у молодих здорових добровольців приблизно до 7% у пацієнтів з ХОЗЛ, однак концентрація в плазмі у пацієнтів літнього віку з ХОЗЛ істотно не змінювалася, якщо враховувати між- і внутриіндивідуальну варіабельність (після інгаляції сухого порошку АUC збільшувалася на 43%).

Невеликі порушення функції нирок (КК 50-80 мл/хв), які можуть спостерігатися у пацієнтів літнього віку, супроводжуються незначним збільшенням концентрації тіотропію броміду в плазмі (після в/в інфузії АUC збільшувалася на 39%). У пацієнтів з ХОЗЛ та помірними або значними порушеннями функції нирок (КК < 50 мл/хв) в/в застосування тіотропію броміду призводило до дворазового збільшення концентрації в плазмі (АUC збільшувалася на 82%), аналогічне підвищення концентрації в плазмі зазначалося і після інгаляції сухого порошку.

Передбачається, що печінкова недостатність не чинить значного впливу на фармакокінетику тіотропію броміду, так як тіотропію бромід переважно виводиться нирками.

Показання до призначення: підтримуюча терапія хворих ХОЛ і ХОЗЛ, зокрема попередження загострень.

Режим застосування: ТБ використовуються з допомогою інгалятора Хандіхалер, розрахованого на експлуатацію протягом 1 року. Рекомендується застосовувати по 1 капсулі на добу в один і той же час.

Побічні ефекти:

- З боку ШКТ: невелика сухість у роті, яка часто зникає при продовженні лікування; запор.

- З боку дихальної системи: кашель, зрідка, бронхоспазм.

- З боку серцево-судинної системи: тахікардія.

- З боку сечостатевої системи: утруднення і затримка сечовипускання у чоловіків з аденомою передміхурової залози.

- Можливі нечіткість зору, і навіть гострий напад глаукоми.

Лікарська взаємодія

- Уникати сумісного застосування з ін. антихолінергічними ЛЗ.

- Можливе застосування тиотропиума в комбінації з ін. ЛЗ, зазвичай використовуються для лікування ХОЗЛ: симпатоміметиками, метилксантинами, пероральними та інгаляційними ГКС.

## 5. ПОХІДНІ ПУРИНУ (МЕТИЛКСАНТИНИ)

Препарати теофіліну (ТФ) або метилксантини (МК) застосовуються для лікування БА більше 50 років.

Метилксантини (теофілін) при пероральному або парентеральному застосуванні надають порівняно слабкий бронхорозширюючий ефект у порівнянні з вищезгаданими препаратами, але позитивно впливають на дихальну мускулатуру, покращують відділення мокротиння, стимулюють дихальний центр, володіють слабкою протизапальною дією. Теофиллины короткого дії в нашій країні, на жаль, до теперішнього часу є чи не основними препаратами для купірування бронхообструкції. Причинами цього є низька вартість цих засобів, ефективність, простота застосування, недостатня інформативність лікарів про їх численних побічних ефектах, а також про наявність інших ефективних і набагато більш безпечних методах терапії БОС. Так, теофиллины короткої та пролонгованої дії, володіючи бронхолітичною і незначною протизапальною активністю, нерідко викликають нудоту, блювоту, головний біль, збудження, гастроезофагеальний рефлюкс, часте сечовипускання, аритмії, тахікардію та ін. У зв'язку з цим препарати теофіліну рекомендовано використовувати тільки в якості додаткового бронходилататора при лікуванні БА і ХОЗЛ в тих випадках, коли у частини хворих стандартна інгаляційна бронходилатирующая терапія недостатньо ефективна.

Теофілін є бронходилататором, що використовується при зворотної бронхіальної обструкції. Володіє адитивним ефектом з невеликими дозами  $\beta_2$ -агоністів, однак їх комбінація підвищує ризик виникнення побічних ефектів, включаючи гіпокаліємію. Препарат метаболізується в печінці. Час його напіврозпаду залежить від наявності у пацієнта печінкової, серцевої недостатності та прийому деяких лікарських препаратів. Час напіввиведення збільшується при цирозі, серцевої недостатності, вірусних інфекціях, у літньому віці, при низкобелкової вуглеводної дієти, а також при прийомі

циметидину, ципрофлоксацину, еритроміцину та оральних контрацептивів. Кумуляція препарату в організмі підвищує ймовірність його побічної дії, зокрема, токсичний вплив на міокард з розвитком надшлуночкової і шлуночкової аритмії. Ефект передозування і кумуляції при тривалому застосуванні має кофеіноподібний характер (кофеїн і теофілін належать до однієї хімічної групи - метилксантинів), проявляється збудженням, тахікардією, аритмією. У курців і при прийомі карбамазепіну, барбітуратів, рифампіцину час напіврозпаду зменшується. Дані відмінності важливі, оскільки препарат має вузьку межу між терапевтичною і токсичною дозами. У більшості пацієнтів вміст теофіліну в плазмі крові 10-20 мг/л є достатньою для бронходилатаційного ефекту. Пролонговані препарати теофіліну здатні підтримувати адекватні концентрації препарату у плазмі до 12 годин; при призначенні одноразової дози препарату на ніч він відіграє важливу роль для контролю «нічний» астми.

Відомо, що фосфодіестераза (ФДЕ) перетворює АТФ в цАМФ. Виявилося, що існують 2 (низько - і високомолекулярна) форми ФДЕ. Активність зазначених форм ФДЕ у хворих на БА в стадії ремісії така ж, як у здорових осіб. При загостренні БА активність високомолекулярних форми ФДЕ значно підвищується і саме в цьому разі ТФ у терапевтичних концентраціях пригнічує активність, в результаті чого швидко виникає бронхолитический ефект, аж до купірування гострого бронхоспазму.

Важлива роль у регуляції тонуусу гладких м'язів бронхіального дерева і патогенезі бронхоспазму належить пуринових рецепторів (ПР), які збуджуються аденозином. У відсутності гіпоксії аденозин майже не впливає на ПР. Однак при гіпоксії формується своєрідний «порочне коло». З одного боку, збільшується утворення аденозину, а з іншого боку, в умовах гіпоксії аденозин через ПР надає потужне бронхоконстрикторну дію. ТФ, блокуючи ПР розриває зазначений «порочне коло». Блокада пуринових рецепторів в умовах гіпоксії - один з основних механізмів бронхолитического дії метилксантинів. Поза виразного бронхоспазму і гіпоксії ТФ має слабкий



бронхолитический ефект. Проте в цих умовах метилксантини діють профілактично, попереджаючи поява/посилення бронхіальної обструкції. Виявилося, що ФДЕ-рецептори локалізуються на поверхні клітин алергії та запалення» (огрядні клітини, нейтрофіли, еозинофіли ін), чим пояснюються антиалергічний, імуномодулюючий та протизапальний ефекти ТФ. Через пуринові рецептори ТФ надає модулюючий вплив на адрено - та холінорецептори.

Встановлено, що при терапії ТФ, тривалістю понад 2-3 тижні збільшується щільність / чисельність і одночасно підвищується активність ГК-рецепторів, що призводить до збільшення чутливості відповідних клітин і органів-мішеней до ендогенних і екзогенних ЦК. Особливо ефективні в цьому плані препарати ТФ пролонгованої дії. Крім того, МК збільшують вміст ендогенних ДК в плазмі крові у хворих на БА.

Доведено, що ТФ збільшує викид наднирковими залозами катехоламінів, більшою мірою адреналіну, менш значно - норадреналіну.

Відомо, що ТФ підвищує скоротливу здатність дихальної мускулатури, і особливо діафрагми, виснажених при тривалій бронхіальної обструкції (БО).

Незаперечно корисною дією ТФ є зниження підвищеного тиску в малому колі кровообігу (легенева гіпертензія) незмінного супутника синдрому БО.

Метилксантини покращують мукоциліарний кліренс, переважно в проксимальних відділах бронхіального дерева. Нормалізують газовий склад крові у хворих з бронхообструктивними захворюваннями. Підвищують фізичну працездатність. Збільшують частоту і силу серцевих скорочень. Цей ефект в/в ведення починається практично «на голці» і триває 30-45 хв. За рахунок поліпшення кровопостачання нирок МК надають помірний діуретичний ефект. Крім того, ТФ може викликати транзиторну гіпотонію сечовивідних шляхів (сечоводів і сечового міхура). Збільшують коронарний кровотік, одночасно підвищуючи потребу міокарда в кисні за рахунок

збільшення частоти і сили серцевих скорочень. Тому МК не використовуються при лікуванні ІХС.

Вельми неоднозначний ефект роблять МК на церебральні судини та мозковий кровотік. Так, з одного боку добре відома здатність ТФ підвищувати опір церебральних судин, що призводить до зниження внутрішньочерепного тиску і послаблення головного болю. У неврологічній практиці використовується сприятливий ефект ТФ при гострому порушенні мозкового кровообігу, що пояснюють значним збільшенням припливу крові в зону ішемії через перерозподілу кровотоку в системі церебральних судин.

ТФ розслабляє, особливо що знаходяться в спазмированном стані, позапечінкові жовчні шляхи. МК викликають зниження тонуусу нижнього стравохідного сфінктера, що сприяє виникненню / загострення гастроезофагальній рефлюксної хвороби, яка нерідко супроводжує БА. Крім того, ТФ підвищує рівень гастрину, що призводить до посилення секреції соляної кислоти. В результаті можливе загострення виразкової хвороби шлунка та/або дванадцятипалої кишки.

При необхідності МК можна поєднувати практично з будь-якими препаратами, використовуваними при фармакотерапії захворювань БЛС.

### Теофілін

В даний час препарати чистого теофіліну в клінічній практиці не використовуються. Однак продовжують досить широко застосовуються комбіновані препарати, що містять теофілін: наприклад, теофедрин Н, до складу кожної таблетки якого входить теофіліну 0,1 г; кофеїну 0,05 г; парацетамолу 0,2 г; фенобарбіталу 0,02 г; екстракту беладони 0,003 г; цитизину 0,0001 р. В останні 10 -15 років в пульмонології знайшли широке застосування препарати теофіліну пролонгованої дії в таблетках (теопек, теобилонг, теодур, теотард, ретафіл, вентакс та ін) по 0,2 -0,3 р.

Оскільки теофілін погано розчиняється у холодній воді, то препарати короткої дії ТФ традиційно використовується в комплексі з етилендіаміном під добре відомим назва еуфілін, у вигляді таблеток по 0,15 г та ампул, які містять по 10 мл 2,4% розчину.

### Фармакокінетика

При внутрішньому прийомі теофілін швидко і повністю абсорбується з ШКТ. Присутність їжі в шлунку може впливати на швидкість (але не на ступінь) всмоктування теофіліну, а також на його кліренс. При застосуванні лікарської форми звичайної тривалості дії Стах в плазмі досягається через 1-2 ч. Після в/м ін'єкції повільна абсорбція і неповна. Зв'язування з білками плазми становить приблизно 40%; у новонароджених, а також у дорослих з захворюваннями зв'язування зменшується. Теофілін метаболізується в печінці за участі декількох ізоферментів цитохрому P450, найбільш важливим з яких є CYP1A2. В процесі метаболізму утворюються 1,3-диметилмочевая кислота, 1-метилмочевая кислота і 3-метилксантини. Ці метаболіти виводяться з сечею. У незміненому вигляді у дорослих виводиться 10%. У новонароджених значна частина виводиться у вигляді кофеїну (через незрілість шляхів його подальшого метаболізму), у незміненому вигляді - 50%.

Значні індивідуальні відмінності швидкості печінкового метаболізму теофіліну є причиною вираженої варіабельності значень кліренсу, концентрації в плазмі, період напіввиведення. На печінковий метаболізм впливають такі фактори як вік, пристрасть до куріння тютюну, дієта, захворювання, одночасно проводиться медикаментозна терапія.

T<sub>1/2</sub> теофіліну у некурящих пацієнтів з бронхіальною астмою практично без патологічних змін з боку інших органів і систем становить 6-12 год, у дітей - 1-5 год, у курців - 4-5 год, у новонароджених та

недоношених дітей - 10-45 год.  $T_{1/2}$  теофіліну збільшується в осіб літнього віку та у пацієнтів із серцевою недостатністю або захворюваннями печінки.

Кліренс зменшується при серцевій недостатності, порушеннях функції печінки, хронічному алкоголізмі, набряку легень, при ХОЗЛ.

Для МК встановлено залежність ефектів не тільки від величини введеної дози, але і від концентрації в крові, а, отже, і в органах-мішенях. Серйозною обставиною, що стримує широке застосування ТФ є вузька терапевтична широта, тобто близькість терапевтичної до токсичної концентрації. Для досягнення оптимального терапевтичного дії і щоб уникнути виникнення побічних ефектів необхідний моніторинг концентрації лікарського засобу в плазмі крові, тим більше що параметри фармакокінетики ТФ відрізняються високою індивідуальною варіабельністю. Для більшості хворих оптимальна концентрація ТФ в плазмі крові знаходиться в межах від 8 до 15 мг/л. Концентрації на рівні 5 мг/л рідко виявляються терапевтично ефективними. Збільшення концентрації до 15 - 20 мг/л супроводжується не тільки більш вираженим бронхолітичним ефектом, але і одночасно може викликати ряд небажаних явищ, особливо у осіб похилого віку. А ось що стосується протизапального ефекту, то він досить чітким навіть при невисоких (5-10 мг/л) концентраціях препарату.

При внутрішньовенному, особливо швидкому введенні концентрація препарату в крові та органах дуже швидко наростає, нерідко досягаючи токсичного рівня (більше 20 - 25 мг/л), що супроводжується виникненням відповідних побічних ефектів.

При пероральному прийомі ТФ всмоктується швидко і повно. Однак біодоступність і кінетика всмоктування залежать від лікарської форми препарату. Так, абсолютна біодоступність ТФ для короткодіючих таблетованих форм = 90-100%. При прийомі пролонгованих препаратів фармакокінетичні параметри всмоктування багато в чому залежать від біофармацевтичних властивостей лікарської форми і варіюють у досить широких межах.

При використанні пролонгованих форм ТФ виявляється в плазмі крові через 2 год, максимальна концентрація зберігається протягом 4 - 8 год, а через 12год рівень ТФ опускається до 20 - 30% від максимального. Таким чином, протягом тривалого часу зберігається відносно стабільна терапевтична концентрація діючого початку. Це, з одного боку, забезпечує досить стійкий терапевтичний ефект, а з іншого зводить до мінімуму можливість побічних ефектів. Пролонговані препарати ТФ частіше приймають по 1 таблетці в день Враховуючи особливості фармакокінетики пролонговані препарати зазвичай використовуються при загасаючому загостренні і в міжрецидивний період. Не виключається їх тривале застосування і в період стійкої ремісії, оскільки звикання до МК не спостерігається.

Основним шляхом елімінації ТФ є біотрансформація в печінці, де 90% введеної дози піддається окисленню до більш полярних метаболітів, які потім виводяться через нирки. Загальний кліренс ТФ майже вдвічі вище у курців, ніж у некурящих, а  $T/2$  у перших знаходиться в межах 4 - 6 год, тоді як у других збільшувався до 7 - 9 год. Це свідчить про необхідність корекції доз у курців осіб. Серед захворювань, що знижують кліренс ТФ, найбільше клінічне значення мають гостра і хронічна серцева недостатність; гепатити і цироз печінки; гіпотиреоз; лихоманка. При гіпопротеїнемії збільшується вільна фракція теофіліну. Для гіпертиреозу характерне збільшення швидкості елімінації ТФ майже в 4 рази.

ТФ добре проникає в грудне молоко. Відношення його концентрації у молоці та плазмі крові матері = 0,78; час пікової концентрації у молоці настає через 1-3 години після прийому ТФ.

На відміну від дорослого печінка плоду здатна перетворювати теофілін у кофеїн. У новонароджених має місце низька швидкість елімінації ТФ. Проте з віком кліренс ТФ прогресивно збільшується і до 4 років значно перевищує таку у дорослих.

Показання до призначення:

- Розчини еуфіліну в/в вводять для купірування гострого бронхоспазму або при тривалій тяжкій бронхіальній обструкції.

- Пролонговані препарати, що містять мікрокапсулірований ТФ, застосовують у клінічній практиці, головним чином, в якості бронхолітиків при тривалому лікуванні обструктивних захворювань легень (ХОЛ, БА, ХОЗЛ). Вони впливають на оборотний компонент бронхіальної обструкції, переважно на рівні крупних і середніх бронхів. Їх використовують, починаючи з етапу затухаючого загострення.

- У хворих з рестриктивними, а також необоротними обструктивними змінами ТФ зменшує задишку, однак без поліпшення показників ФЗД.

Режим застосування:

- Дорослим таблетки еуфіліну по 0,15 г призначаються за 1 (рідше 2) штуки до 3 разів на день.

- Дітям - з розрахунку 7-10 мг/кг на добу в 4 прийоми.

- Прийом обов'язково після їжі.

Слід пам'ятати, що при звичайній схемі прийому таблетованої форми еуфіліну (тобто по 1 таблетці 3 рази в день) практично не створюється терапевтичної концентрації препарату в органах-мишенях. В цьому випадку бронхолітичний дія, як правило, відсутня; зате немає і побічних ефектів.

Дорослим у вену повільно (протягом 4-6 хв) вводять від 5 до 10 мл 2,4% розчину еуфіліну, попередньо розведеного у 10 мл 0,9% розчину хлориду натрію. Для профілактики побічних ефектів нерідко використовують крапельне введення препарату. Дія еуфіліну після запровадження у вену триває, як правило, не більше 1,5-2 годин. Такий спосіб застосування частіше використовується для купірування гострого бронхоспазму.

Вищі разові дози для дорослих всередину - разова 0,5 г, добова 1,5 г; у вену - разова 0,25, добова 0,5 г.

Побічні ефекти:

- При концентрації до 20 мг/л побічні ефекти ТФ проявляються нудотою, болями в області шлунка, серцебиттям, тремором, головним болем,

запамороченням і порушенням сну. Причому ці ефекти найчастіше виникають на ранніх етапах лікування; при тривалому прийомі вони зазвичай слабшають.

- При концентраціях, що перевищують 20 мг/л можливі тахікардія і тахіаритмія, гіпервентиляція легенів, загострення виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, збудження, неспокій, безсоння, головний біль, нудота і блювота, судомні напади.

Протипоказання при:

- індивідуальної непереносимості,
- вираженої артеріальної гіпотензії,
- тиреотоксикозі,
- гострому інфаркті міокарда,
- отруту порушень серцевого ритму (пароксизмальна тахікардія, часта шлуночкова екстрасистоля),
- судомних станах,
- вагітності.

Лікарська взаємодія

- При одночасному застосуванні з антибіотиками групи макролідів, алопуринолом, циметидином, пероральними контрацептивами, ізопреналином, лінкоміцином зменшується кліренс теофіліну.

- При одночасному застосуванні бета-адреноблокатори, особливо неселективні, можуть викликати звуження бронхів, що зменшує бронходилатуючий ефект теофіліну. Можливе зменшення ефективності бета-адреноблокаторів.

- При одночасному застосуванні стимуляторів  $\beta_2$ -адренорецепторів, кофеїну, фуросеміду дію теофіліну посилюється.

- При одночасному застосуванні з аминоглутетимидом можливе зменшення ефективності теофіліну внаслідок підвищення його виведення з організму.

- При одночасному застосуванні з ацикловіром можливе підвищення концентрації теофіліну в плазмі крові та посилення побічних реакцій.

- При одночасному застосуванні з верапамілом, дилтіаземом, ніфедипіном, фелодипіном зазвичай незначно або помірно змінюється концентрація теофіліну в плазмі крові при відсутності змін бронхолитического дії. Описані випадки підвищення концентрації теофіліну в плазмі крові та посилення його побічної дії у пацієнтів, які одночасно отримують верапаміл або ніфедипін.

- При одночасному застосуванні дисульфіраму підвищується концентрація теофіліну в плазмі крові і розвиваються токсичні реакції.

- При одночасному застосуванні солей літію можливе зменшення їх ефективності.

- При одночасному застосуванні з пропранололом зменшується кліренс теофіліну.

- При одночасному застосуванні з фенітоїном зменшуються концентрації теофіліну і фенітоїну у плазмі крові та зменшується їх терапевтична ефективність.

- При одночасному застосуванні з фенобарбіталом, рифампіцином, ізоніазидом, карбамазепіном, сульфінпіразоном інтенсивність дії теофіліну може зменшуватися внаслідок збільшення його кліренсу.

- При одночасному застосуванні з еноксацином або іншими фторхінолонами можливе значне підвищення концентрації теофіліну у плазмі крові.

- При одночасному застосуванні з верапамілом, дилтіаземом, ніфедипіном, фелодипіном зазвичай незначно або помірно змінюється концентрація теофіліну в плазмі крові при відсутності змін бронхолитического дії. Описані випадки підвищення концентрації теофіліну в плазмі крові та посилення його побічної дії у пацієнтів, які одночасно отримують верапаміл або ніфедипін.



- При одночасному застосуванні дисульфіраму підвищується концентрація теофіліну в плазмі крові і розвиваються токсичні реакції.
- При одночасному застосуванні солей літію можливе зменшення їх ефективності.
- При одночасному застосуванні з пропранололом зменшується кліренс теофіліну.
- При одночасному застосуванні з фенітоїном зменшуються концентрації теофіліну і фенітоїну у плазмі крові та зменшується їх терапевтична ефективність.
- При одночасному застосуванні з фенобарбіталом, рифампіцином, ізоніазидом, карбамазепіном, сульфінпіразоном інтенсивність дії теофіліну може зменшуватися внаслідок збільшення його кліренсу.
- При одночасному застосуванні з еноксацином або іншими фторхінолонами можливе значне підвищення концентрації теофіліну у плазмі крові.

### Амінофілін

Амінофілін (суміш теофіліну та етилендіаміну, яка в 20 разів більше розчинна, ніж сам теофілін) вводиться внутрішньовенно, дуже повільно (не менше 20 хвилин). Внутрішньовенний амінофиллин відіграє важливу роль при купированні важких нападів БА, толерантних до небулізованим форм  $\beta_2$ -агоністів. Вимірювання концентрації теофіліну в плазмі крові необхідно в першу чергу у хворих, які отримували оральні форми препарату. Амінофиллин також застосовується у хворих з серцевою недостатністю при її поєднанні з астмою або бронхітом, при гіпертензії малого кола кровообігу. Раніше амінофиллин застосовувався у вигляді ректальних свічок, але це часто викликало проктити.

## Фармакокінетика

В організмі амінофиллин метаболізується при фізіологічних значеннях рН з вивільненням вільного теофіліну. Бронходилатируючі властивості проявляються при концентрації теофіліну в плазмі крові 10-20 мкг/мл. Концентрація понад 20 мкг/мл є токсичною. Збуджувальний вплив на дихальний центр реалізується при більш низькій концентрації - 5-10 мкг/мл.

Зв'язування теофіліну з білками плазми становить приблизно 40%; у новонароджених, а також у дорослих з захворюваннями зв'язування зменшується. Зв'язування з білками плазми у дорослих становить близько 60%, у новонароджених - 36%, у хворих на цироз печінки - 36%. Проникає через плацентарний бар'єр (концентрація в сироватці крові плода вища, ніж у сироватці матері). Виділяється з грудним молоком.

Теофілін метаболізується в печінці за участі декількох ізоферментів цитохрому Р450, найбільш важливим з яких є СYP1A2. В процесі метаболізму утворюються 1,3-диметилмочевая кислота, 1-метилмочевая кислота і 3-метилксантини. Ці метаболіти виводяться з сечею. У незміненому вигляді у дорослих виводиться 10%. У новонароджених значна частина виводиться у вигляді кофеїну (через незрілість шляхів його подальшого метаболізму), у незміненому вигляді - 50%.

Значні індивідуальні відмінності швидкості печінкового метаболізму теофіліну є причиною вираженої варіабельності значень кліренсу, концентрації в плазмі, період напіввиведення. На печінковий метаболізм впливають такі фактори як вік, пристрасть до куріння тютюну, дієта, захворювання, одночасно проводиться медикаментозна терапія.

$T_{1/2}$  теофіліну у некурящих пацієнтів з бронхіальною астмою практично без патологічних змін з боку інших органів і систем становить 6-12 год, у тих, що палять - 4-5 год, у дітей - 1-5 год, у новонароджених та недоношених дітей - 10-45 год.

$T_{1/2}$  теофіліну збільшується в осіб літнього віку та у пацієнтів із серцевою недостатністю або захворюваннями печінки.

Кліренс зменшується при серцевій недостатності, порушеннях функції печінки, хронічному алкоголізмі, набряку легенів, хронічної обструктивної хвороби легень.

Етилендіамін не впливає на фармакокінетику теофіліну.

Побічні дії:

- З боку ЦНС: запаморочення, порушення сну, неспокій, тремор, судоми.

- З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, порушення серцевого ритму; при швидкому в/в введенні - поява болю в області серця, зниження артеріального тиску, тахікардія (у т.ч. у плода при прийомі в III триместрі вагітності), аритмії, зниження артеріального тиску, кардіалгія, збільшення частоти нападів стенокардії.

- З боку травної системи: нудота, блювання, гастроезофагеальний рефлюкс, печія, загострення виразкової хвороби, діарея; при тривалому прийомі всередину - анорексія.

- З боку сечовидільної системи: альбумінурія, гематурія.

- Алергічні реакції: шкірний висип, свербіж, лихоманка.

- З боку обміну речовин: рідко - гіпоглікемія.

- Місцеві реакції: ущільнення, гіперемія, болючість у місці ін'єкції; при ректальному застосуванні подразнення слизової оболонки прямої кишки, проктит.

- Інші: біль у грудях, тахіпное, відчуття припливів до обличчя, альбумінурія, гематурія, гіпоглікемія, посилення діурезу, підвищене потовиділення.

Лікарська взаємодія

- При одночасному застосуванні з симпатоміметиками відбувається взаємне посилення дії; з бета-адреноблокаторами і препаратами літію - дія взаємно зменшується. Інтенсивність дії амінофиллина може знижуватися (внаслідок збільшення його кліренсу) при одночасному застосуванні з

фенобарбіталом, рифампіцином, ізоніазидом, карбамазепіном, сульфінпіразоном, фенітоїном, а також у курців.

- Інтенсивність дії амінофиллина може збільшуватися (внаслідок зменшення його кліренсу) при одночасному застосуванні з антибіотиками групи макролідів, лінкоміцином, з хінолонами, алопуринолом, бета-адреноблокаторами, циметидином, дисульфірамом, флувоксаміном, гормональними контрацептивами для прийому всередину, ізопреналином, виллоксазином і при вакцинації проти грипу.

- Похідні ксантину можуть потенціювати гіпокаліємію, спричинену дією стимуляторів  $\beta_2$ -адренорецепторів, кортикостероїдів і діуретиків.

- Протидіарейні препарати та ентеросорбенти знижують всмоктування амінофиллина.

- Фармацевтично несумісний з розчинами кислот.

## 6. КРОМОНИ (СТАБІЛІЗАТОРИ МЕМБРАН ТУЧНИХ КЛІТИН)

Ця група препаратів представлена кромоглікатом натрію, недокромилем натрію і кетотифеном. Постійне використання інгаляції кромогліката натрію дозволяє зменшити частоту загострень БА та знизити дозу прийнятих бронходилататорів і системних кортикостероїдів. Необхідно звернути увагу на той факт, що профілактичне застосування кромогліката натрію менш ефективно, ніж використання ігкс, однак тривале лікування стероїдами може викликати набагато серйозніші побічні реакції, ніж інші види терапії. Частота прийому залежить від ефективності проведеного лікування і зазвичай становить 3-4 рази в день з поступовою відміною. Успішність застосування кромогліката у дітей є більш вираженою, ніж у дорослих пацієнтів, однак у дітей до 4 років відповідь на дане лікування може бути недостатнім. У дітей, яким важко використовувати аерозольні та порошкові форми кромогліката, як альтернативного засобу рекомендується застосовувати розчин препарату через небулайзер. Кромоглікат натрію є неефективним засобом для лікування тяжких загострень БА. Крім того, кромоглікат також малоефективний в лікуванні астми фізичного зусилля, однак невеликі дози препарату можуть бути інгаліровані за півгодини до очікуваної фізичного навантаження.

Фармакологічна активність недокроміла натрію близька до такої у кромогліката натрію, проте, він має ряд переваг. Недокромил натрію має більш широкий спектр захисної дії, блокує як ранню, так і (на відміну від кромогліката) пізню астматичну реакцію. Тому він має терапевтичний ефект у ряді випадків, резистентних до дії кромогліката. Недокромил-натрій має протикашльовим ефектом, що дозволяє використовувати його при неатопической формі астми, пов'язаної з безпосередньою дією пневмораздражителей, при нейрогенної астмі. Препарат краще переноситься хворими, спеціальні пристосування для інгаляції (синхронер) дозволяють використовувати його при астмі у дітей дошкільного віку.

Побічні ефекти:

- кашель,
- транзиторний бронхоспазм,
- подразнення ротоглотки.
- Ирритативний ефект більшою мірою спостерігається при

застосуванні порошкових форм кромогліката натрію.

Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препаратів.

У разі недостатньої ефективності можлива або взаимозамена цих препаратів, або підключення ігкс.

Кетотифен має двояким механізмом дії: є H1-гістаміноблокатором і блокатором дегрануляції опасистих клітин. З останнім пов'язане його застосування для профілактики нападів БА, особливо алергічної природи. Показанням для переважного застосування є поєднання БА з внелегочними ознаками алергії. Терапевтичний ефект препарату розвивається повільно, протягом 1-2 міс., і є порівняно слабким. У зв'язку з цим кетотифен застосовується зазвичай у складі комплексної терапії БА, тому що дозволяє знизити потребу в бронхолітиках і, в ряді випадків, дозування базисних препаратів. Основним побічним дією, що обмежує його застосування, є седативний ефект (сонливість, легке запаморочення, уповільнення психічних реакцій), який звичайно зникає або зменшується через 5-6 днів початку лікування. Седативний ефект може виявитися корисним у пацієнтів з нервово-психічним компонентом БА.

Кромоглікат (Інтал та ін)

- Аерозоль, 1 мг/доза і 5 мг/доза кромоглициевої кислоти динатрієвої солі в балончику.

- Порошок для інгаляцій у капсулах; 20 мг/капсула кромоглициевої кислоти динатрієвої солі; в упаковці 30 капсул. В комплекті інгалятор (спинхалер інсуфлятор) і без нього.

- Розчин для інгаляцій в ампулах по 2 мл 10 мг/мл кромоглициевої кислоти динатрієвої солі.

Режим дозування:

- Ді: дорослим і дітям: 10 мг 4 рази/добу, при посиленні проявів БА 6-8 разів/добу; додаткові дози можуть бути призначені перед фізичним навантаженням. При досягненні оптимального терапевтичного ефекту можливий перехід на підтримуючу дозу, що забезпечує оптимальний контроль за захворюванням. Середня підтримуюча доза 8-20 мг/добу.

- Порошок для інгаляцій: дорослим і дітям: 20 мг 4 рази на день, при важкій астмі - 6-8 разів на день; додатковий прийом може бути призначений перед фізичним навантаженням. При досягненні стійкого терапевтичного ефекту можливий перехід на мінімальну підтримуючу дозу, що забезпечує оптимальний контроль за захворюванням.

- Розчин для інгаляцій (за допомогою компресорного, ультразвукового або п'єзоелектричного інгалятора): дорослим і дітям: по 1 ампулі (20 мг) 4 рази/добу, при тяжкій астмі - 5-6 раз/добу.

Фармакокінетика

Після інгаляції приблизно 10% від введеної в організм дози абсорбується з дихальних шляхів у системний кровотік. Інша частина виводиться з легень з потоком повітря, що видихається або осідає на стінках ротоглотки, потім проковтнути і виводиться з організму через травний тракт. З травного тракту в системний кровообіг всмоктується 1% від введеної дози. Кромоглікат натрію оборотно зв'язується з білками плазми (близько 65%), не піддається метаболіческому розпаду. Виводиться з організму в незміненому вигляді з сечею і жовчю приблизно в рівних співвідношеннях. Значна частина дози сальбутамолу, введеного інгаляційно, також проковтується. Сальбутамол добре всмоктується з травного тракту, досягаючи пікової концентрації у плазмі через 3 год від моменту введення. Значною мірою піддається метаболізму при первинному проходженні через печінковий бар'єр; 50% виділяється з сечею у вигляді неактивного сульфатного

кон'югату. Інша частина виводиться у незміненому вигляді. Швидкість абсорбції з легких значно повільніше; пікова концентрація в плазмі досягається через 3-5 год від моменту введення.

Побічні дії:

- першіння в горлі, кашель, бронхоспазм,
- головний біль, транзиторні м'язові судоми,
- алергічні реакції у вигляді ангіоневротичного набряку, кропив'янки, гіпотензії, колапсу (при виникненні прийом припиняють і більше не відновлюють).

Лікарська взаємодія

- Не слід комбінувати з неселективними бета-адреноблокаторами.

Недокромил (Тайлед і ін)

- Аерозоль, 2 мг/доза недокромила натрію - 56 і 112 у флаконі з синхронером і без нього.

- Для дітей віком до 5 років призначений стандартний дозований аерозоль ТАЙЛЕД МІНТ, який повинен використовуватися зі спейсером.

Інтал відноситься до антиалергічну, протизапальну антиастматическим засобів. Активною речовиною цього препарату є кромоглікат натрію. При систематичному застосуванні він призводить до зменшення симптомів алергічного запалення в дихальній системі. Кромоглікат натрію гальмує як ранню, так і пізню стадії алергічної реакції, перешкоджаючи дегрануляції тучних клітин і виділення з них медіаторів запалення (гістаміну, брадикініну, медленнореагующей субстанції, лейкотрієнів, простагландинів). Завдяки цим властивостям Інтал попереджує бронхоспазм, викликаний контактом з алергеном або іншим провокуючим фактором (холодне повітря, фізичне навантаження, стрес). Крім того, він дозволяє зменшити прийом інших антиастматических коштів (бронхолітиків, глюкокортикостероїдів). Дія препарату розвивається поступово. Через 4-6 тижнів застосування Інтал зменшується частота нападів бронхіальної астми. Лікування повинно бути



тривалим. При відміні препарату можливе відновлення нападів бронхіальної астми. Для купірування гострих нападів бронхіальної астми препарат не застосовується.

Тайлед Мінт відноситься до противоалергічних засобів. Активною речовиною в цьому препараті є недокромил. При систематичному застосуванні він призводить до зменшення симптомів алергічного запалення в дихальній системі. Недокромил - стабілізатор мембран тучних клітин, гальмує як ранню, так і пізню стадії алергічної реакції, перешкоджаючи дегрануляції тучних клітин і виділення з них медіаторів запалення (гістаміну, брадикніну, медленнореагуючої субстанції, лейкотрієнів, простагландину D<sub>2</sub>). Завдяки цим властивостям Тайлед Мінт попереджує бронхоспазм, викликаний контактом з алергеном або іншим провокуючим фактором (холодне повітря, фізичне навантаження, стрес). У хворих на бронхіальну астму недокромил пригнічує антиген-індуковані алергічні реакції негайного і сповільненого типів, а також зменшує гіперреактивність бронхів. При місцевому застосуванні на рівні бронхіального дерева надає протизапальну дію. Тривале безперервне застосування зменшує гіперреактивність бронхів, улучшає дихальну функцію, зменшує інтенсивність і частоту виникнення нападів ядухи і вираженість кашлю. Володіє більшою ефективністю при легких і середньо формах астми. При прийомі зменшується нічна симптоматика і знижується потреба в денному призначення бронхорозширюючих препаратів. Терапевтичний ефект розвивається до кінця першого тижня.

Режим дозування: дорослим і дітям старше 2 років: На початку лікування по 4 мг (2 інгаляції) 4 рази/добу. По досягненні адекватного контролю за симптомами захворювання можливий перехід на підтримуючу терапію - по 4 мг (2 інгаляції) 2 рази/добу.

#### Фармакокінетика

Після інгаляції осідає на стінках бронхіального дерева. 5% введеної дози потрапляє в системний кровотік. Незначна кількість (2-3%) згодом

абсорбується з ШКТ. Зв'язування з білками плазми - до 89%. Не метаболізується, виводиться з організму в незміненому вигляді із сечею (близько 70%) і калом (близько 30%).

Інтал. Після введення інгаляційним шляхом максимальна концентрація кромогліката натрію досягається приблизно через 15 хв. Кромоглікат натрію слабо всмоктується з ШКТ. Тільки 8% від введеної дози піддається системній абсорбції.  $T_{1/2}$  складає 46-99 хв (у середньому близько 80 хвилин). Кромоглікат натрію не метаболізується. Він виводиться з організму в незмінному вигляді з сечею і жовчю приблизно в рівних кількостях. Інша частина препарату виводиться з легень з потоком повітря, що видихається або осідає на стінках ротоглотки, потім проковтнути (без суттєвої абсорбції - менш 2%) і виводиться з організму через травний тракт.

Тайлед Мінт. Після введення інгаляційним способом близько 10% дози потрапляє в дихальні шляхи, а інша частина осідає у ротовій порожнині або носоглотці і потім проковтнути. Однак абсорбція недокромила з ШКТ є низькою (близько 2%), тому визначається в плазмі після інгаляції недокромил в основному надходить туди в результаті абсорбції з дихальних шляхів. Стах недокромила досягається приблизно через 60 хв, а період його напіввиведення становить 1-2 ч. Недокромил помірно (до 89%) та оборотно зв'язується з білками плазми у людини. Недокромил не метаболізується. Він виводиться з організму в незміненому вигляді з сечею (приблизно 70%) і з калом (приблизно 30%).

Побічні дії:

- Головний біль, кашель, бронхоспазм, нудота, блювання, біль у животі та інші диспептичні розлади.

Інтал

- Препарат може викликати подразнення верхніх дихальних шляхів, сухість у ротовій порожнині, неприємні смакові відчуття, хрипоту, кашель, короткочасний бронхоспазм. У разі повторюваного бронхоспазму

попередньо роблять інгаляцію бронхолітика, а кашель заспокоюють прийомом води одразу після інгаляції.

- Як при всякій інгаляційній терапії одразу після інгаляції може несподівано розвинутися бронхоспазм. У цьому випадку слід відмінити прийом препарату та призначити хворому інше лікування.

- Зазначені вище небажані явища можна зменшити при одночасному застосуванні Интал зі спейсером.

- До рідкісним небажаним явищам ставляться анафілаксія, головні болі і запаморочення, хворобливе або утруднене сечовипускання, часте сечовипускання, нудота і висип

- Після відміни препарату можливе загострення бронхіальної астми, еозинофільний інфільтрат легенів.

- Дуже рідко відмічались випадки виникнення еозинофільної пневмонії.  
Лікарська взаємодія

Сумісний з пероральними та інгаляційними формами стимуляторів бета-адренергічних рецепторів і кортикостероїдами, теофіліном та іншими похідними метилксантину, а також з ипратропиумом бромідом (при всіх подібних комбінаціях можливий ефект потенціювання).

Кетотифен

Таблетки по 1 мг.

Режим дозування:

- Дорослі: по 1 мг 2 рази/добу (вранці і ввечері) під час їжі. При необхідності добову дозу можна збільшити до 4 мг.

- Діти: по 25 мкг/кг маси тіла 2 рази/добу. Дітям старше 3 років при масі тіла більше 25 кг - по 1 мг 2 рази/добу.

Стабілізатор мембран тучних клітин, володіє помірною H<sub>1</sub> - гистаміноблокуючою активністю, пригнічує виділення гістаміну, лейкотрієнів з базофілів і нейтрофілів, знижує накопичення еозинофілів у дихальних шляхах і реакцію на гістамін, пригнічує ранню і пізню астматичні

реакції на алерген. Попереджає розвиток бронхоспазму, не надає бронходилатируючого ефекту. Інгібує фосфодіестеразу, в результаті чого підвищується вміст цАМФ в клітинах жирової тканини.

Терапевтична дія повною мірою проявляється через 1.5-2 міс від початку терапії.

#### Фармакокінетика

Всмоктуваність - практично повна, і біодоступність - близько 50% (за наявності ефекту "першого проходження" через печінку). Час досягнення  $C_{max}$  - 2-4 год, зв'язок з білками плазми - 75%.

Проходить через гематоенцефалічний бар'єр. Проникає в грудне молоко.

Метаболізується в печінці. Виводиться нирками у вигляді метаболітів (головний метаболіт - кетотифен-N-глюкуронід фармакологічно неактивний). Протягом 48 годин нирками виводиться основна частина прийнятої дози (1% - у незмінену вигляді і 60-70% - у вигляді метаболітів). Виведення - двофазне:  $T_{1/2}$  першої фази - 3-5 год, другий - 21 ч.

Фармакокінетика у дітей старше 3 років не відрізняється від дорослих.

#### Побічні дії:

- З боку нервової системи: сонливість, запаморочення, уповільнення швидкості реакції (зникають через кілька днів терапії), седативний ефект, відчуття втоми; рідко - неспокій, порушення сну, нервозність (особливо у дітей).

- З боку травної системи: сухість у роті, підвищення апетиту, нудота, блювання, гастралгія, запор.

- З боку сечовиділення: дизурія, цистит.

- Інші: тромбоцитопенія, збільшення маси тіла, алергічні шкірні реакції.

#### Лікарська взаємодія

- Посилює дію снодійних, антигістамінних препаратів, етанолу.

- У поєднанні з гіпоглікемічними препаратами збільшується ймовірність розвитку тромбоцитопенії.

## 7. КОМБІНОВАНІ БРОНХОЛІТИКИ

Застосовуються при лікуванні ХОЗЛ та БА. Така комбінація має синергізм і дозволяє знизити ризик побічних ефектів складових компонентів.

Комбіновані препарати з різним механізмом і тривалістю дії можуть підвищувати ступінь бронходилатації з меншою кількістю побічних ефектів [15].

В останні роки з інгаляційні глюкокортикоїди частіше застосовуються препарати, що містять будесонид, флутиказон і мометазон. Будесонид відноситься до числа найбільш вивчених топічних глюкокортикоїдів з доведеною ефективністю і безпекою. Для нього характерні:

- висока селективність і афінність до ДКЗ-репеп-торам слизових оболонок дихальних шляхів;
- висока протизапальна і низька системна активність;
- при інгаляційному застосуванні він майже не резорами-бирується і не піддається гідролізу в легеневої тканини;
- не проявляє мінералокортикоїдної активності;
- пригнічує ранню та пізню стадії алергічної реакції, тобто володіє вираженими протизапальними властивостями.

Комбінація в 2-агоніста короткої дії та антихолінергічного препарату (ипратропиум бромід) при стабільній ХОЗЛ призводить до більш тривалої збільшення об'єму повітря, ніж при використанні кожного препарату в окремоті, і не викликає ознак тахіфілаксії протягом 90 і більше днів лікування (А).

Беродуал

Аерозоль: 20 мкг ипратропиума броміду + 50 мкг фенотерола гідроброміду в одній дозі. Дозування: по 1-2 вдихи 3-4 рази на день. Комбінований бронхолитический препарат. Містить два компоненти, що володіють бронхолітичну активність: ипратропію бромід - м-холіноблокатор і

фенотерола гідробромід - бета2-адреноміметик.  
Бронходилатація при інгаляційного введення іпратропію броміду зумовлено, головним чином, місцевим, а не системним антихолінергічною дією.

Іпратропію бромід є четвертинним похідним амонію, що володіє антихолінергічними (парасимпатолитическими) властивостями. Препарат гальмує рефлексі, що викликаються блукаючим нервом, протидіючи впливів ацетилхоліну - медіатора, що вивільняється з закінчень блукаючого нерва. Антихолінергічні засоби запобігають збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, що відбувається внаслідок взаємодії ацетилхоліну з мускаринових рецептором, розташованим на гладких м'язах бронхів. Вивільнення кальцію опосередковується системою вторинних медіаторів, в число яких входять ІТФ (інозитулу трифосфат) і ДАГ (диацилглицерин).

У пацієнтів з бронхоспазмом, пов'язаних з ХОЗЛ (хронічний бронхіт та емфізема легень), значне покращання функції легень (збільшення об'єму форсованого видиху за 1 сек (ОФВ1) і пікової швидкості видиху на 15% і більше) зазначено протягом 15 хвилин, максимальний ефект досягався через 1-2 год і тривав у більшості пацієнтів до 6 год після введення.

Іпратропію бромід не робить негативного впливу на секрецію слизу у дихальних шляхах, мукоциліарний кліренс та газообмін.

Фенотерола гідробромід вибірково стимулює  $\beta$ 2-адренорецептори в терапевтичній дозі. Стимуляція  $\beta$ 1-адренорецепторів відбувається при використанні високих доз (наприклад, при призначенні для токолітичного дії).

Фенотерол розслабляє гладку мускулатуру бронхів і судин та протидіє розвитку бронхоспастических реакцій, зумовлених впливом гістаміну, метахолина, холодного повітря та алергенів (реакції гіперчутливості негайного типу). Відразу після введення фенотерол блокує вивільнення медіаторів запалення і бронхообструкції з опасистих клітин. Крім того, при застосуванні фенотерола в дозі 600 мкг відзначалося збільшення мукоциліарного кліренсу.

Бета-адренергічний вплив препарату на серцеву діяльність, такий як збільшення ЧСС і сили серцевих скорочень, зумовлений судинним дією фенотерола, стимуляцією  $\beta_2$ -адренорецепторів серця, а при застосуванні в дозах, що перевищують терапевтичні, стимуляцією  $\beta_1$ -адренорецепторів.

Як і при застосуванні інших бета-адренергічних препаратів відзначалася подовження інтервалу QTc при використанні високих доз. При використанні фенотерола з допомогою дозованих аерозольних інгаляторів (ДАІ) цей ефект був непостійним і відзначався у разі застосування доз, які перевищували рекомендовані. Однак після застосування фенотерола з допомогою небулайзерів (розчин для інгаляцій у флаконах зі стандартною дозою) системний вплив може бути вище, ніж при використанні препарату з допомогою ДАІ в рекомендованих дозах. Клінічне значення цих спостережень не встановлено.

Найбільш часто спостережуваним ефектом агоністів  $\beta$ -адренорецепторів є тремор. На відміну від впливів на гладкі м'язи бронхів, до системним впливам агоністів  $\beta$ -адренорецепторів може розвиватися толерантність. Клінічна значущість цього прояви не з'ясована.

При спільному застосуванні іпратропію броміду та фенотерола бронхорозширюючий ефект досягається шляхом впливу на різні фармакологічні мішені. Зазначені речовини доповнюють один одного, в результаті посилюється спазмолітичний ефект на м'язи бронхів і забезпечується велика широта терапевтичної дії при бронхолегеневих захворюваннях, що супроводжуються констрикцією дихальних шляхів. Взаємодоповнююче дія така, що для досягнення бажаного ефекту потрібна більш низька доза бета-адренергічного компонента, що дозволяє індивідуально підібрати ефективну дозу при практичній відсутності побічних ефектів.

Раціональне поєднання компонентів забезпечує беродуалу:

- більш потужний бронхолитический ефект, ніж при роздільному використанні компонентів (А);



- більш тривалий бронхолитический ефект, ніж у кожного з компонентів (А);
- мінімальний ризик побочн<sup>^</sup>іх ефектів за рахунок низької дози β2-агоніста (В);
- розширений спектр показань, включає бронхіальну астму, хронічний обструктивний бронхіт та їх поєднання у одного хворого (З);
- зручність для хворих і економічність лікування порівняно з використанням двох різних аерозолів (С).

#### Побічні дії:

- Багато з перелічених небажаних ефектів можуть бути наслідком антихолінергічних та бета-адренергічних властивостей Беродуала. Як і будь-яка інгаляційна терапія, застосування Беродуала може викликати місцеве подразнення. Неприятливі реакції препарату визначалися на підставі даних, отриманих у клінічних дослідженнях та у ході фармакологічного нагляду за застосуванням препарату після його реєстрації.

- Найчастішими побічними ефектами, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях, були кашель, сухість у роті, головний біль, тремор, фарингіт, нудота, запаморочення, дисфонія, тахікардія, серцебиття, блювота, підвищення систолічного АТ і нервозність.

- З боку імунної системи: анафілактична реакція, гіперчутливість.

- З боку обміну речовин: гіпокаліємія.

- З боку нервової системи та психіки: нервозність, збудження, ментальні порушення, головний біль, тремор, запаморочення.

- З боку органа зору: глаукома, підвищення внутрішньоочного тиску, порушення акомодатії, мідріаз, затуманення зору, біль в очах, набряк рогівки, гіперемія кон'юнктиви, поява гало навколо предметів.

- З боку серцево-судинної системи: тахікардія, відчуття серцебиття, аритмії, фібриляція передсердь, суправентрикулярная тахікардія, ішемія міокарда, підвищення систолічного АТ, а підвищення діастолічного АТ.

- З боку дихальної системи: кашель, фарингіт, дисфонія, бронхоспазм, подразнення глотки, набряк горла, ларингоспазм, парадоксальний бронхоспазм, сухість глотки.

- З боку травної системи: блювання, нудота, сухість у роті, стоматит, глосит, порушення моторики ШКТ, діарея, запор, набряк порожнини рота.

- З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк, гіпергідроз.

- З боку кістково-м'язової системи: м'язова слабкість, спазм м'язів, міалгія.

- З боку сечовидільної системи: затримка сечі.

Лікарська взаємодія

- Бета-адреноміметики та антихолінергічні засоби, ксантинові похідні (в т.ч. теофілін) можуть посилювати бронхорозширюючу дію Беродуала.

- При одночасному застосуванні інших бета-адреноміметиків, антихолінергічних засобів системної дії, ксантинових похідних (наприклад, теофіліну) можливе посилення побічних ефектів.

- Можливо значне ослаблення бронхорасширяючого дії Беродуала при одночасному застосуванні бета-адреноблокаторів.

- Гіпокаліємія, пов'язана із застосуванням бета-адреноміметиків, може бути посилена одночасним застосуванням ксантинових похідних, кортикостероїдів і діуретиків. Цьому факту слід приділяти особливу увагу при лікуванні пацієнтів з тяжкими формами обструктивних захворювань дихальних шляхів.

- Гіпокаліємія може призводити до підвищення ризику виникнення аритмій у пацієнтів, які отримують дигоксин. Крім того, гіпоксія може посилювати негативний вплив гіпокаліємії на серцевий ритм. У подібних випадках рекомендується проводити моніторування рівня калію у сироватці крові.

- Слід з обережністю призначати бета-адренергічні засоби пацієнтам, що отримували інгібітори MAO і трициклічні антидепресанти, оскільки ці препарати здатні посилювати дію бета-адренергічних засобів.

- Застосування інгаляційних галогенізованих анестетиків, наприклад, галотана, трихлоретилену або энфлурана, можуть посилювати вплив бета-адренергічних засобів на серцево-судинну систему.

- Спільне застосування Беродуала з кромоглициевої кислотою і/або ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ збільшує ефективність терапії.

## **8. ПРИНЦИПИ РАЦІОНАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ БРОНОЛІТИКІВ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ТА ФТИЗІАТРІЇ**

Усунення етіологічних факторів багато в чому уповільнює прогресування захворювання (відмова від куріння, усунення професійних шкідливостей).

У більшості випадків загострення рекомендується звичайна дієта, відповідна дієті №15, з достатньою кількістю білка та вітамінів.

Базисна медикаментозна терапія при загостренні хронічного бронхіту включає препарати трьох груп: антибактеріальні, бронхоспазмолітичну і відхаркувальні. При цьому бронхолітики є препаратами першого ряду при лікуванні ХОЗЛ. До їх числа відносяться  $\beta_2$ -адреноміметики, холінолітики, а також теофілін. Вони покращують показники зовнішнього дихання, підвищують ефективність кашлю і мукоциллиарного кліренсу. Бронхолітики короткої дії ( $\beta_2$ -адреноміметики і іпратропій бромід) діють протягом 4-6 год, сальметерол та формотерол - 12 год, тіотропій бромід - 24 год. Короткодіючі кошти призначаються в фазу ремісії та загострення ХОЗЛ в режимі «на вимогу». Бронхолітики тривалої дії використовуються при стабільному перебігу хвороби.

Холиноміметики (атровент, метацин, атропін), зменшуючи вираженість обструкції бронхів, одночасно можуть стимулювати освіта більш в'язкого секрету, що природно небажано, і тому використовуються при неможливості застосування препаратів перших двох груп.

Принципи бронхолітичної терапії ХОЗЛ:

1. Кращим шляхом введення бронхолітиків є інгаляційний.
2. Зміна легеневої функції після короткочасного призначення бронхорозширюючих препаратів не є предиктором їх тривалої ефективності.

Відносно невеликий приріст ОФВ1 може поєднуватися зі значними змінами легневих об'ємів і зниженням гіперінфляції, що сприяє зменшенню вираженості у хворих задишки.

3. Вибір між  $\beta$ 2-адреноміметиками, холінолітиками, теофіліном залежить від їх доступності, індивідуальної чутливості хворих до їх дії і відсутності побічних ефектів. У літніх хворих, які мають супутні захворювання серцево-судинної системи (ІХС, порушення серцевого ритму, артеріальна гіпертензія та ін), в якості препаратів першого ряду кращі холінолітики.

4. Метилксантини ефективні при ХОЗЛ, але у зв'язку з можливістю розвитку побічних ефектів вони відносяться до препаратів «другого ряду». При їх призначенні рекомендується вимірювати концентрацію теофіліну в крові. Слід підкреслити, що позитивним впливом на перебіг ХОЗЛ мають тільки теофіліли тривалої дії.

5. Інгаляційні бронхолітики тривалої дії більш ефективні і зручні для хворих, але коштують дорожче, ніж короткодіючі кошти.

6. Регулярне лікування бронхорозширювальними засобами тривалої дії (тіотропію бромідом, сальметеролом та формотеролом) показано при ХОЗЛ середньої тяжкості, тяжкого та вкрай тяжкого перебігу.

7. Комбінація декількох бронхорозширюючих засобів (наприклад, холінолітиків і  $\beta$ 2-адреноміметиків, холінолітиків і ніж теофіліли,  $\beta$ 2-адреноміметиків і ніж теофіліли) може підвищити ефективність і знизити ймовірність розвитку побічних ефектів у порівнянні з монотерапією одним препаратом.

Для доставки  $\beta$ 2-адреноміметиків і холінолітиків використовуються дозовані аерозолі, порошкові інгалятори і небулайзери. Останні рекомендуються при лікуванні загострень ХОЗЛ, а також у пацієнтів з тяжким перебігом хвороби, які відчувають труднощі при застосуванні інших

систем доставки. При стабільному перебігу ХОЗЛ кращі дозовані і порошкові інгалятори.

Даний шлях їх введення сприяє:

- швидкому початку дії препаратів;
- створення ефективної концентрації діючої речовини в бронхіальному дереві при незначній концентрації його в системному кровотоці;
- мінімізації побічних ефектів;
- зручності корекції дози препарату.

В даний час загально визнано, що найкращим способом доставки лікарських засобів в дихальні шляхи є інгаляційний шлях. Це пов'язано з максимально швидким надходженням речовини в дихальні шляхи, його високої місцевої і низькою системною активністю, зниженням частоти і вираженості системних побічних ефектів. Природно, що диспергироване лікарська речовина має більшу активність, але кінцева ефективність терапії залежить від його дози, системи доставки в дихальні шляхи, наявності палива, техніки інгаляції, дисципліни пацієнта та інших факторів. Багаторічна практика показала, що спосіб доставки аерозолу впливає на кінцевий результат лікування нітрохи не менше, ніж саме лікарський засіб. Так, наприклад, стандартними дозованими аерозольними інгаляторами не можуть ефективно користуватися більше 70 % пацієнтів з БОС з-за необхідності синхронізації вдиху з натисканням на балончик доставного пристрою [2]. У зв'язку з цим в останні роки в терапії БОС знайшли широке застосування порошкові інгалятори (турбухалер, мультидиск, аэролайзер, povelizer тощо). Дані вантажні пристрої компактні, надійні, прості у використанні і, як правило, обладнані лічильником доз. Викид дози аерозолу при їх використанні відбувається автоматично при вдиху пацієнта, що дозволяє ефективно вирішити проблему дис-координації вдиху і активації доставного пристрою, значно поліпшити надходження лікарського засобу у дихальні шляхи, істотно підвищити його ефективність і усунути частоту побічних ефектів, що може бути пов'язана з наявністю яка витісняє газу

(палива). Так, висока швидкість руху фреону викликає "холодового ефект" у зв'язку з подразненням дихальних шляхів, що клінічно проявляється у пацієнтів розвитком кашлю, ларингоспазму і навіть нападів утрудненого дихання.

Підвищення дози  $\beta$ 2-агоніста або антихолінергічного засобу, особливо при лікуванні за допомогою небулайзера, забезпечує суб'єктивне поліпшення при епізодах загострення ХОЗЛ. Деяким пацієнтам необхідно регулярне лікування високими дозами бронходи-лататоров через небулайзер, особливо якщо вони відзначали суб'єктивне поліпшення від такого лікування при загостренні, однак доказів доцільності цього підходу недостатньо. Уточнити необхідність у небулайзерної терапії можна, проводячи пикфлоуметрию протягом 2 тижнів лікування: продовження небулайзерної терапії доцільно при значному поліпшенні показників. В цілому небулайзерна терапія в стабільному стані не показана, за винятком випадків значно більшої ефективності у порівнянні з традиційною терапією.

В даний час загально визнано, що найкращим способом доставки лікарських засобів в дихальні шляхи є інгаляційний шлях. Це пов'язано з максимально швидким надходженням речовини в дихальні шляхи, його високої місцевої і низькою системною активністю, зниженням частоти і вираженості системних побічних ефектів. Природно, що диспергироване лікарська речовина має більшу активність, але кінцева ефективність терапії залежить від його дози, системи доставки в дихальні шляхи, наявності палива, техніки інгаляції, дисципліни пацієнта та інших факторів. Багаторічна практика показала, що спосіб доставки аерозолу впливає на кінцевий результат лікування нітрохи не менше, ніж саме лікарський засіб. Так, наприклад, стандартними дозованими аерозольними інгаляторами не можуть ефективно користуватися більше 70 % пацієнтів з БОС з-за необхідності синхронізації вдиху з натисканням на балончик доставного пристрою [2]. У зв'язку з цим в останні роки в терапії БОС знайшли широке застосування порошкові інгалятори (турбухалер, мультидиск, аэролайзер,

novolizer тощо). Дані вантажні пристрої компактні, надійні, прості у використанні і, як правило, обладнані лічильником доз. Викид дози аерозолі при їх використанні відбувається автоматично при вдиху пацієнта, що дозволяє ефективно вирішити проблему дискоординації вдиху і активації доставного пристрою, значно поліпшити надходження лікарського засобу у дихальні шляхи, істотно підвищити його ефективність і усунути частоту побічних ефектів, що може бути пов'язана з наявністю яка витісняє газу (палива). Так, висока швидкість руху фреону викликає "холодового ефект" у зв'язку з подразненням дихальних шляхів, що клінічно проявляється у пацієнтів розвитком кашлю, ларингоспазму і навіть нападів утрудненого дихання.

#### Лікування в домашніх умовах

Необхідним компонентом домашньої терапії ХОЗЛ вважається дотримання дозування та кратності прийому інгаляційних препаратів. Вважається безперечним той факт, що при необхідності одночасного прийому декількох лікарських препаратів виконання лікарських приписів погіршується. Комбінація лікарських препаратів в одному інгаляторі є не тільки розумною, але і кращою. З одного боку, багато препаратів мають адитивним ефектом, що дозволяє зменшити необхідну дозу, а значить, уникнути виникнення небажаних ефектів при збереженні сили основного дії. З іншого боку, зручність застосування таких форм лікарських препаратів в кілька разів перевершує комфортність використання "одиначних" інгаляторів, що підвищує комплайнс пацієнта до проведеної терапії, дозволяє досягти стійкого позитивного ефекту.

Європейський Респіраторний Союз запропонував групувати за ступенем тяжкості ХОЗЛ з урахуванням значення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1): легка - не менше 70%, середня - 69-50%, важка - менше 50%.



Згідно представленої класифікації передбачається диференційований підхід до надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості.

Лікування хворих з різними варіантами ХОЗЛ залишається дискусійним. На жаль лікарі часто роблять акцент на антибактеріальні препарати без клінічних та лабораторних вказівок на підвищення активності інфекційного процесу у бронхах. Більш правильно представляється тактика, спрямована, насамперед, на усунення обструкції дихальних шляхів, нормалізацію функцій зовнішнього дихання, усунення гіпоксії, що запобігають загострення і зменшення факторів ризику.

Ступінчасте лікування хворих з бронхообструктивним синдромом запропоновано Ferduson і Cherniask в 1993 році.

У цій схемі препаратами першого ряду вказані антихолінергічні засоби, використання яких починається вже в I стадії процесу. Найбільше поширення отримав іпратропію бромід (атровент): аерозоль (в одній дозі - 0,02 мг) - при профілактичному застосуванні по 1-2 дози 3р\добу; при лікуванні рекомендується 3-6 інгаляційних доз 4 р\добу; капсули і розчин для інгаляцій.

При 2-й стадії ХОЗЛ рекомендується поєднувати з в2-антагоністами М-холінолітики. Ідеальним препаратом, що поєднує в собі холінолітичні і симпатоміметичні властивості, є беродуал (по 1-2 вдихи 3 рази\добу) - комбінація беротека і астровента. Терапію беродуалом підсилюють теофіліном прологированного дії (400-800 мг\день).

При ХОЗЛ 3-ій стадії виникає питання про додатковому призначенні глюкокортикоїдів (преднізолон 40\д 14 днів).

Бронхолітичні засоби є основою симптоматичного лікування ХОЗЛ і можуть призначатися як за потреби, для зменшення вираженості симптоматики у стабільному стані і при погіршенні, так і регулярно, в превентивних цілях та для зменшення вираженості симптомів. Саме тому створення нових та вміле використання існуючих комбінованих

бронхолітичних препаратів значно розширюють можливості їх застосування, полегшують "тягар хвороби" для пацієнта, дозволяють істотно зменшити фінансові витрати на лікування, особливо у пацієнтів з тяжкою ХОЗЛ і мають супутню патологію.

ХОЗЛ та БА є одними з найбільш частих причин розвитку БОС. Схеми базисної терапії ХОЗЛ включають регулярний прийом бронхолітичних препаратів (холінолітики короткої та пролонгованої дії, переважно тіотропію бромід,  $\beta_2$ -агоністи короткої та пролонгованої дії, метилксантини або їх комбінації). Так, фіксована комбінація  $\beta_2$ -агоніста короткої дії та іпратропію броміду внесена в міжнародні клінічні рекомендації з лікування ХОЗЛ.

Бронходилататори також є препаратами першого вибору для патогенетичного лікування БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ.

Інгаляційні форми  $\beta_2$  - адреностимуляторів - засіб вибору для купірування нападів бронхіальної астми будь-якого генезу. При нічних нападах краще застосування  $\beta_2$  - адреностимуляторів тривалої дії. При наявності супутніх захворювань серцево - судинної системи рекомендують призначати  $\beta_2$  - адреностимулятори.

M - холіноблокатори. З-за безлічі системних побічних ефектів атротипа в даний час в якості бронходилататоров використовують його четвертинні амонієві похідні: іпратропію бромід (атровент), окситропія бромід і тровентол - блокатори M<sub>2</sub> - і M<sub>3</sub> - холінорецепторів. Ці препарати випускають у вигляді дозорованих аерозольних інгаляторів.

Після одноразової інгаляції 80 мкг тровентола, 40 мг атровент і 160 мкг окситропія броміду бронхолетическое дія починає розвиватися через 20-40 хвилин, досягає максимуму через 60 хвилин і триває 5-6 год (тровентол, атровент) або більш 8 год (окситропія бромід).

Відомо, що при БА в результаті алергічного запалення виникає БОС, зумовлений гострим бронхоспазмом, набряком стінки бронха, обтурацією слизом і пізніше структурними змінами (ремоделюванням) в стінці бронха. Найбільш ефективними препаратами для контролю БА є сучасні ІГКС на

основі будесонида (Тафен Novolizer), флутиказона, мометазону, при легкій БА можливе застосування похідних кромоглициевої кислоти (кромонов). Як бронхо-літичною терапією при БА, також як і при ХОЗЛ, рекомендуються Р2-агоністи короткої та пролонгованої дії, холінолітики короткої та пролонгованої дії, їх комбінації, з обережністю застосування теофіліну. Муколітична і отхаркиваюча терапія (амброксол, бромгексин, ацетилцистеїн) проводиться в індивідуальних випадках. У міжнародних угодах пропонується також використання при БА модифікаторів лейкотрієнів, однак досвіду їх застосування в Україні поки немає. Антигістамінні препарати призначаються при поєднанні БА з іншими алергічними захворюваннями, частіше з алергічним ринітом.

БОС нерідко може виникати також при неспецифічному (пневмонія) і специфічному (туберкульоз) ураженні легеневої тканини. Якщо про можливість розвитку БОС при пневмонії відомо досить давно, то лише останнім часом звернено увагу на те, що БОС супроводжує туберкульоз легень, посилюючи перебіг основного захворювання. БОС зустрічається при всіх формах туберкульозу, а частота його виявлення залежить від тривалості перебігу специфічного процесу та вираженості залишкових змін в легенях. Наявність бронхіальної обструкції при туберкульозі призводить до регіонарних погіршення газообміну, розвитку гипоксемії та гіперкапнії, порушення бронхіальної прохідності, розвитку дихальної недостатності, формування хронічного легеневого серця, що, в свою чергу, є причиною високої інвалідизації та смертності хворих хронічними формами туберкульозу. За даними Е. І. Шмельова, функціонально оборотний характер обструктивних порушень при туберкульозі за результатами проб з бронхолітичними препаратами зустрічається в 44-88 % випадків. У зв'язку з цим для зниження частоти незворотних порушень функції зовнішнього дихання поряд з протитуберкульозною хіміотерапією використовуються сучасні бронхолітичні препарати, аналогічні тим, що застосовуються при ХОЗЛ та БА. Так, застосування комбінації іпратропію броміду з

фенотеролом, крім усунення симптомів БОС при туберкульозі легень, дозволяє значно прискорити строки абаціллірованія мокротиння у даної категорії хворих і суттєво підвищити якість їх життя.

В практичному відношенні завжди важливим є питання про те, чи завжди необхідно компенсувати розвинувся БОС. На думку більшості авторів, при наявності захворювань, обов'язково супроводжуються бронхообструкцией (БА, ХОЗЛ), її усунення яв-ся строго бязательным. Індивідуальних підхід до вирішення цього питання може бути лише при захворюваннях, для яких БОС факультативен. У цих випадках доцільність застосування бронходилататоров визначається вираженістю, тривалістю існування, впливом БОС на перебіг основного процесу та тими незручностями, які він завдає хворому. Отже, БОС при багатьох захворюваннях потребує лікування, а при деяких з них усунення цього синдрому взагалі є ключовим чинником, визначальним еф-ефективність проведеної терапії. На думку В. Е. Шмельова, основні напрямки терапії БОС при різних захворюваннях можна звести до наступного:

- специфічні втручання, спрямовані на усунення причини розвитку БОС (усунення факторів ризику, насамперед куріння, антибактеріальна терапія - антибіотики, протитуберкульозні химиопрепара-ти, протизапальна терапія - глюкокортикоїди, хірургічні втручання - зменшення об'єму легень, видалення новоутворень, пластичні операції);

- неспецифічні втручання, спрямовані на усунення бронхіальної обструкції ( $\beta$ 2-агоністи, холінолітики, теофиллины).

При цьому практично завжди виникає необхідність поєднання специфічних і неспецифічних методів терапії БОС. І якщо при різних захворюваннях застосування специфічних методів індивідуалізоване, то принципи бронхорасшїряющей терапії при різних нозологічних формах мають багато спільного.

Таким чином, бронхообструктивный синдром часто супроводжує різні захворювання респіраторної системи. Найбільш частими причинами його

розвитку служать інфекційні та алергічні захворювання. Всі пацієнти з бронхобструктивними порушеннями потребують комплексного обстеження для встановлення причини їх розвитку. Сучасні підходи до терапії хворих з бронхіальною обструкцією повинні бути диференційованими і включати в себе обов'язкове використання бронхолітичних і, за показаннями, протизапальних, антибактеріальних, протівірусних, муколітичних лікарських засобів.

## ЛІТЕРАТУРА:

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

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

22. Архипов В.В. Фармакоэкономический подход к терапии хронической обструктивной болезни легких // *Consilium Medicum*.– 2010. – Т. 12 , №3.
23. Респираторная Медицина. Руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. – ГОЭТАР–МЕДИА, 2007.– Т. 1.– С. 626.
24. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P. For the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002.– Vol. 166.– P. 675–679.
25. Чучалин А.Г. Система оксиданты и антиоксиданты и пути коррекции // *Пульмонология*. – 2004. – № 4. – С. 111 – 115.
26. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2000.– № 5.– С. 27–31.
27. Ryttila P., Rehn T., Ilumets H. et al. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD // *Respir Res.* – 2006. –Vol. 28, № 7.– P. 69.
28. Yigla M., Berkovich Y., Nagler R.M Oxidative stress indices in COPD—Bronchoalveolar lavage and salivary analysis // *Arch.Oral. Biol.* – 2007. – Vol. 52, № 1. – P.36–43.
29. Пресс–выпуск ВЦИОМ №1234 от 29 мая 2009 г.
30. Чучалин А.Г. и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР–ХОБЛ // *Пульмонология*. – 2004.– № 1.– С. 93–102.
31. Авдеев С.Н. Терапия обострения хронической обструктивной болезни легких. Справочник поликлинического врача.– 2004.– Т. 3, № 6.
32. Rodriguez–Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations // *Chest*.– 2000.– Vol. 117 (5 Suppl. 2).– P. 398S–401S.



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