

**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Е.Н. Скепьян

**Клинико-фармакологическая характеристика
лекарственных средств, применяемых
для базисной противовоспалительной терапии
бронхиальной астмы в детской практике**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2015

УДК 615.234-053.2 (075.8)
ББК 52.81 я73
С43

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 26.11.2014 г., протокол № 3

Рецензенты

Д-р мед. наук, проф. В.А. Кувшинников
Канд. мед. наук, доцент кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и проф-патологии БелМАПО Т.В. Барановская

Скепьян, Е.Н.

С43 Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых для базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы в детской практике: учеб.-метод. пособие / Е.Н. Скепьян. - Минск : БГМУ, 2015. – 71 с.

ISBN

Представлены данные о клинико-фармакологических особенностях применения ингаляционных глюкокортикоидов; стабилизаторов клеточных мембран; антагонистов лейкотриеновых рецепторов; IgG1 антитела, связывающих IgE, а также об особенностях назначения средств базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы в зависимости от возраста ребенка, нарушений функции печени, почек, взаимодействий с лекарственными средствами.

Предназначено для студентов 6 курса педиатрического и лечебного факультетов по учебной дисциплине «Клиническая фармакология».

УДК 615.234-053.2 (075.8)
ББК 52.81 я73

ISBN

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет

©

ТЕМА ЗАНЯТИЯ. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов дыхания.

Общее время занятия 7 часов.

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

По данным статистики заболевания органов дыхания у детей лидируют по сравнению с патологией других органов и систем. Особенно уязвимым является детский возраст от 3 до 7 лет, когда большинство детей начинает посещать детские дошкольные учреждения. На первое место среди заболеваний органов дыхания выходят различные острые респираторные вирусные инфекции, которые очень часто сопровождаются появлением кашля у детей. Поэтому лечение кашля у детей следует начинать с устранения его причины. При наличии у ребенка гиперпродукции вязкого секрета использование противокашлевого препарата может значительно ухудшить дренажную функцию бронхов, увеличить вероятность вторичного инфицирования. У детей раннего возраста, кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия. Поэтому крайне важно уметь подбирать адекватные ЛС для грамотного лечения кашля в зависимости от этиологии заболевания, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний. Основной целью терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и увеличение тем самым эффективности кашля.

Наряду с острыми вирусными инфекциями у детей неуклонно из года в год увеличивается частота аллергических заболеваний в том числе аллергического ринита и бронхиальной астмы (далее БА). Среди всех нозологических форм БА занимает особое место, поскольку эпидемический рост этого заболевания по данным Всемирной организации здравоохранения, стартовав в прошлом, продолжился в новом тысячелетии. Астма поражает семью и общество в целом, поскольку из-за эпизодов одышки и кашля снижается качество сна пациентов, вследствие пропуска занятий в учреждениях образования (у 60% больных) существенно ухудшается качество образования. БА во многом лимити-

тирует физическую активность пациентов и способствует снижению качества их жизни, влияет на выбор профессии. Родители детей, страдающих БА, вынуждены ограничивать свою социальную активность из-за необходимости постоянного ухода за больным ребенком. Таким образом, БА является социально-экономической проблемой.

Данные эпидемиологического обследования свидетельствуют о поздней постановке диагноза и гиподиагностике БА, особенно у детей младшей возрастной группы, поскольку в одних случаях БА не распознается, а в других – за нее принимают другое заболевание.

В странах СНГ и за рубежом достигнут большой прогресс в понимании и лечении БА как хронического аллергического воспаления бронхов, разработана патогенетически обоснованная базисная терапия. В настоящее время врачи в своей работе используют национальные протоколы, соглашения по диагностике и лечению астмы у взрослых и у детей. Однако, результаты различных исследований (AIR SEE и др.) показали, что терапия, проводимая больным БА, проживающих в странах Центральной и Восточной Европы, часто не позволяет достигнуть основных целей лечения, определенных программой GINA, из-за отсутствия пикфлоуметров, необходимых лекарств, психологической осознанности пациентов и других факторов. При этом остается крайне актуальной терапия БА, направленная на обеспечение контроля за течением заболевания, предупреждение пароксизмальных реакций, поиск альтернативных и перспективных медикаментозных средств.

Цель занятия. На основании полученных знаний по фармакокинетике, фармакодинамике, о механизме действия и побочных эффектах лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов дыхания, уметь обоснованно поводить рациональную, дифференцированную терапию бронхолегочных заболеваний у детей.

Задачи занятия.

Студенты должны знать:

- клинико-фармакологическую классификацию лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов дыхания у детей,
- влияние на фармакокинетику препаратов возраста ребенка, физиологических и патологических состояний организма,
- показания и противопоказания к применению, режим дозирования лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов дыхания у детей,
- взаимодействие лекарственных средств с препаратами других фармакологических групп,
- побочные эффекты лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов дыхания у детей, их профилактику и коррекцию,
- принципы контроля за эффективностью и безопасностью проводимого лечения с участием лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов дыхания у детей.

Студенты должны уметь:

- выбирать наиболее эффективные и безопасные препараты исходя с одной стороны из фармакодинамики, особенности фармакокинетики, лекарственного взаимодействия, побочных эффектов, а с другой — из характеристики патологического процесса, варианта течения заболевания, степени нарушения функций организма, возраста и пола ребенка, наличия сопутствующей патологии (особенно влияющей на элиминацию лекарств),
- проводить объективный контроль за эффективностью и безопасностью терапии у детей,
- анализировать фармакокинетические параметры лекарственных препаратов и осуществлять расчет разовых и курсовых доз на основании полученных данных,
- определять оптимальный путь введения лекарственных препаратов, их назначения с учетом характера патологического процесса, времени приема и состава пищи, возраста, хронофармакологии,

- прогнозировать, предупреждать и выявлять на ранних стадиях развития побочные эффекты и проводить их коррекцию,
- заполнять карту учета лекарственной терапии и анализировать ее,
- избегать нерационального назначения лекарственных средств, полипрагмазии в лечении больных детей,
- выписывать лекарственные противовоспалительные препараты в рецептах,
- информировать родителей больных детей о характере действия назначаемых им лекарственных препаратов, правилах приема, возможных побочных эффектах.

Требования к исходному уровню знаний.

Успешное изучение темы по дисциплине «Клиническая фармакология» учитывает наличие приобретенных студентом знаний и умений из следующих дисциплин:

- **из общей химии:** основы химической термодинамики, химической кинетики и катализа, буферные растворы и системы, расчет pH;
- **из медицинской биологии и общей генетики:** молекулярно-генетический и клеточный уровни организации, генетические основы развития биологического вида, генетическая патология и ее проявления, экология;
- **из биологической химии:** структура, функция, метаболизм белков, липидов, углеводов, биохимия мышечной, соединительной, нервной тканей, биохимия крови, водно-минеральный обмен, биохимические процессы в здоровом и больном организме, значение биохимических показателей в диагностике патологических состояний, особенности биохимических процессов заболеваний детского возраста;
- **из нормальной физиологии:** роль реактивности организма в возникновении заболеваний, особенности реактивности детского организма, физиология кровообращения, дыхания, пищеварения, эндокринной, выделительной систем, центральной и периферической нервной системы, крови и лимфатиче-

ской системы, спирометрии, изменении показателей функции внешнего дыхания в норме и патологии;

- **из патологической физиологии:** повреждение клетки, нарушения белкового, жирового, углеводного и минерального обмена, расстройства местного и общего кровообращения, иммунопатологические процессы, аллергия, воспаление, патология органов дыхания;

- **из микробиологии, вирусологии, иммунологии:** микробная флора и вирусы, вызывающие заболевания у детей, иммунная система ребенка, антигены, специфические и неспецифические факторы защиты организма.

- **из общей гигиены и военной гигиены:** влияние внешней среды на возникновение и течение патологических процессов, санитарно-гигиенические нормы окружающей среды, воды и пищи;

- **из фармакологии:** общие вопросы фармакологии, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, группы ЛС регулирующие функции центральной и периферической нервной системы, лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания, сердечно-сосудистую, пищеварительную системы, антимикробные, противовирусные и противопаразитарные, гормональные ЛС;

- **из педиатрии:** принципы обследования ребенка, основы семиотики, диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой, респираторной, пищеварительной, эндокринной систем, болезней почек и мочевыводящих путей, крови и кроветворных органов, костно-мышечной и соединительной ткани, клиника, диагностика и неотложная медицинская помощь при угрожающих жизни состояниях, недоношенный ребенок, болезни новорожденных и уход за ними;

- **из инфекционных болезней:** общие вопросы инфектологии, кишечные инфекции и инвазии, острые респираторные вирусные инфекции, вирусные гепатиты, трансмиссивные инфекции, инфекционные заболевания, протекающие с преимущественным поражением центральной нервной системы;

- **из акушерства и гинекологии:** физиология и патология беременности.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин.

1. Особенности сбора аллергологического анамнеза и порядок направления больных к аллергологу.
2. Классификация аллергенов, типы гиперчувствительности.
3. Специфические методы диагностики аллергических заболеваний.
4. Дифференцированная диагностика аллергических заболеваний.
5. Патофизиология, иммунологические нарушения, клинические проявления бронхиальной астмы у детей.
6. Классификация, степени тяжести, фенотипы бронхиальной астмы у детей.
7. Функциональная диагностика, оценка функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой.
8. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей.
9. Фармакотерапия и мониторинг степени контроля бронхиальной астмы у детей.
10. Специфическая иммунотерапия, показания для ее проведения.
11. Медико-социальная экспертиза при аллергических заболеваниях у детей.

Контрольные вопросы по теме занятия.

1. Клинико-фармакологическая характеристика ингаляционных глюкокортикоидов. Побочные эффекты ингаляционных глюкокортикоидов, их профилактика, показания, противопоказания к их применению у детей, взаимодействие с другими группами лекарственных средств. Тактика использования комбинированных лекарственных средств у детей: ингаляционных глюкокортикоидов и бронходилататоров (β_2 -агонистов) длительного действия.
2. Клинико-фармакологическая характеристика антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Побочные эффекты антилейкотриеновых лекарственных средств, их профилактика, показания, противопоказания к их применению у детей, взаимодействие с другими группами лекарственных препаратов.

3. Клинико-фармакологическая характеристика стабилизаторов мембран тучных клеток. Побочные эффекты стабилизаторов мембран тучных клеток, их профилактика, показания, противопоказания к их применению у детей, взаимодействие с другими группами лекарственных препаратов.

4. Клинико-фармакологическая характеристика группы ингибиторов фосфодиэстеразы пролонгированного действия. Побочные эффекты ретардных форм теофиллина и их профилактика, показания, противопоказания к их применению у детей, взаимодействие с другими группами лекарственных средств.

5. Клинико-фармакологическая характеристика группы препаратов моноклональных антител: IgG1 антител связывающих IgE. Побочные эффекты омализумаба и их профилактика, показания, противопоказания к применению у детей, взаимодействие с другими группами лекарственных препаратов.

6. Принципы выбора лекарственных средств и рационального режима дозирования с учетом степени тяжести, возраста, анамнеза, длительности заболевания, степени контроля над бронхиальной астмой у детей.

7. Клинико-фармакологическая характеристика отхаркивающих и муколитических лекарственных средств.

8. Клинико-фармакологическая характеристика противокашлевых лекарственных средств центрального и периферического действия. Побочные эффекты противокашлевых лекарственных средств, их профилактика, показания, противопоказания к их применению у детей, взаимодействие с другими группами лекарственных препаратов.

9. Клинико-фармакологическая характеристика бронхолитиков.

10. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяющихся для лечения гриппа. Побочные эффекты указанной группы лекарственных средств, их профилактика, показания, противопоказания к их применению у детей, взаимодействие с другими группами лекарственных препаратов.

Задания для самостоятельной работы студента.

В рецептах необходимо выписать следующие лекарственные средства для ребенка 12 лет:

- сальметерол ингаляционно;
- формотерол ингаляционно;
- флютиказон ингаляционно;
- комбинированный ингаляционный глюкокортикоид + β_2 -агонист длительного действия ингаляционно (серетид);
- теофиллин внутрь;
- монтелукаст внутрь;
- будесонид ингаляционно;
- циклесонид ингаляционно;
- бромгексин внутрь;
- амброксол внутрь;
- ацетилцистеин внутрь;
- карбоцистеин внутрь;
- гвайфенизин внутрь;
- бутамират натрия внутрь;
- фенспирид внутрь;
- римантадин внутрь;
- озельтамивир внутрь.

Учебный материал

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Лекарственные средства (далее - ЛС), контролирующие течение заболевания, принимаются ежедневно и длительно, что позволяет достичь и поддерживать ремиссию бронхиальной астмы (далее – БА). К этой группе препаратов относятся лекарственные средства, уменьшающие активность хронического

персистирующего аллергического воспаления:

- ингаляционные и системные глюкокортикоиды (далее - ИГК и СГ);
- ингаляционные глюкокортикоиды + β_2 -агонисты длительного действия;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов (далее АЛ);
- стабилизаторы клеточных мембран;
- продолженные теофиллины;
- препараты моноклональных антител: IgG1 антитела связывающие IgE.

В настоящее время наиболее эффективными препаратами для контроля БА являются ингаляционные глюкокортикоиды.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Ингаляционные глюкокортикоиды являются мощными противоаллергическими, противовоспалительными, антипролиферативными лекарственными препаратами и согласно отечественным и международным рекомендациям используются для базисной противовоспалительной терапии сезонного и круглогодичного ринита, персистирующей формы бронхиальной астмы (уровень доказательности А), хронических заболеваний легких у детей. Системные глюкокортикоиды применяются для неотложной помощи при острых аллергических реакциях (отеке Квинке, ангионевротическом отеке, анафилактическом шоке, обострениях БА).

Преимуществами ингаляционной фармакотерапии являются:

- доставка ИГК непосредственно в дыхательные пути;
- более быстрое достижение эффективной концентрации ЛС в бронхах;
- применение значительно меньших доз ИГК, чем при системном введении;
- меньший риск развития нежелательных эффектов глюкокортикоидов.

При регулярном применении ИГК симптомы БА становятся менее выраженными к 3—7-му дню лечения. При недостаточной эффективности стандартной ингаляционной терапии назначают высокие дозы ИГК. В этом случае возможно угнетение функции коры надпочечников, поэтому пациентам выдают «стероидную карточку» и в стрессовых ситуациях (например, перед опера-

тивным вмешательством, при инфекционном заболевании или усилении бронхоконстрикции, когда возникает необходимость в более высоких дозах препаратов и снижена доставка препарата в бронхи (малого калибра) профилактически вводят системные ГК.

Применение ИГК у детей старше 5 лет. Исследования эффекта препаратов в зависимости от дозы и титрования доз препаратов у детей показали выраженное и быстрое уменьшение выраженности симптомов и улучшение показателей функции легких при использовании низких доз ИГК (например, 100–200 мкг будесонида в сутки) и достижение контроля над заболеванием при использовании таких доз у большинства пациентов с легкой БА. Некоторым больным для достижения оптимального контроля над астмой и защиты от симптомов БА, вызванной физической нагрузкой, требуется применение более высоких доз (400 мкг/сут). Лишь небольшая часть пациентов нуждается в назначении высоких доз ИГК. У детей в возрасте старше 5 лет поддерживающая терапия ингаляционными ГК устраняет симптомы БА, уменьшает частоту обострений и число госпитализаций, улучшает качество жизни, функцию легких, уменьшает бронхиальную гиперреактивность и бронхоконстрикцию, вызванную физической нагрузкой. Контроль симптомов и улучшение функции легких отмечаются быстро (через 1–2 нед), хотя для максимально выраженного снижения бронхиальной гиперреактивности может потребоваться более длительное лечение (в течение месяцев) и иногда более высокие дозы препаратов. В случае отмены ИГК контроль над БА ухудшается через несколько недель или месяцев.

Применение ИГК у детей 5 лет и младше. Терапия ингаляционными ГК у детей в возрасте 5 лет и младше обычно обеспечивает такие же клинические эффекты, как и у старших детей, однако зависимость эффекта от дозы в младшей возрастной группе изучена хуже. Величина клинического ответа на ИГК может зависеть от выбора ингалятора и способности ребенка правильно им пользоваться. При использовании спейсера суточные дозы ≤ 400 мкг будесонида (или эквивалентные) обеспечивают эффект, близкий к максимальному, у

большинства пациентов. Применение ИГК не избавляет от БА; ее симптомы возобновляются в случае прекращения терапии. Результаты интермиттирующей терапии системными или ингаляционными ГК у детей с преходящими эпизодами свистящих хрипов, обусловленными вирусной инфекцией, остаются противоречивыми. Хотя в некоторых исследованиях, включавших детей старшего возраста, был показан небольшой эффект такой терапии, в исследовании, включавшем детей младшего возраста, не отмечено влияния данной терапии на наличие свистящих хрипов. Не получено данных в пользу поддерживающей терапии низкими дозами ИГК для профилактики преходящих хрипов у детей раннего возраста.

К ингаляционным глюкокортикоидам относятся: беклометазона дипропионат, флунизолит, триамцинолон, флутиказон, будезонид, циклесонид.

Интраназально в виде спреев применяются: беклометазона дипропионат, флутиказон, будезонид, мометазона дипропионат.

Фармакокинетика ИГК представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная фармакокинетика ингаляционных глюкокортикоидов

ЛС	Местная противовоспалительная активность, ед.	Системная биодоступность (%)	T _{1/2} (ч)	Эффект первого прохождения через печень, %
Беклометазон	5	15-20	0,5	70
Флунизолит	>1	20	1,6	-
Триамцинолон	1	10,6-23	1,4 -2	80-90
Будесонид	10	10	2,0-2,8	90
Флутиказон	10	<1,0	3,1	99

Глюкокортикоидные препараты / Страчунский Л. С., Козлов С. Н.// Клиническая фармакология - врачу. - Смоленск, СГМА, 1997. - 64 с.

Эффект ИГК развивается медленно, в течение 1 недели, а максимальное действие отмечается примерно через 6 недель от начала терапии. В случае отмены ИГК контроль над БА ухудшается через несколько недель или месяцев.

При ингаляционном введении только 10-20% ИГК достигают дыхательных путей, в то время как 80-90% задерживаются в полости рта и затем проглатываются. Системная абсорбция возможна при любой форме введения (эн-

добронхиальной, интраназальной, ингаляциях через рот). После всасывания в желудочно-кишечном тракте значительная часть препарата подвергается пре-системному метаболизму. Риск системных побочных эффектов зависит от дозы и активности препарата, его биодоступности, всасывания в кишечнике, метаболизма при первом прохождении через печень, периода полувыведения и типа ингалятора. При использовании спейсера степень проникновения ЛС в бронхи увеличивается на 1/3. Минимальную системную биодоступность имеет флутиказон и циклесонид (< 1%), максимальную - флунизолид (> 20%) (таблица 2).

Таблица 2

Дозы ИГК для взрослых и детей старше 5 лет

Препарат	Низкие суточные дозы (мкг)		Средние суточные дозы (мкг)		Высокие суточные дозы (мкг)	
	взрослые	дети	взрослые	дети	взрослые	дети
Беклометазона дипропионат	200-500	100-200	>500-1 000	>200-400	>1 000-2 000	>400
Будесонид	200-400	100-200	>400-800	>200-400	>800-1 600	>400
Будесонид (в небулах)		250-500		>500-1 000		>1 000
Циклесонид	80-160	80-160	>160-320	>160-320	>320-1 280	>320
Флунизолид	500-1 000	500-750	>1 000-2 000	>750-1 250	>2 000	>1 250
Флутиказон	100-250	100-200	>250-500	>200-500	>500-1 000	>500
Мометазона фураат	200-400	100-200	>400-800	>200-400	>800-1 200	>400
Триамцинолона ацетонид	400-1 000	400-800	>1 000-2 000	>800-1 200	>2 000	>1 200

Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса. В.К. Лепяхина. В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 976 с.

Фармакодинамика. Механизм действия связан с индукцией липокортинов - белков, ингибирующих фосфолипазу A_2 . Вследствие этого нарушается биосинтез ПГ, лейкотриенов, продукция цитокинов.

Противоаллергическое действие ГК развивается в результате снижения синтеза, торможения высвобождения из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других БАВ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, подавления пролиферации лимфоидной и соединительной ткани, уменьшения количества Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антитело-

образования. При эндобронхиальном введении ИГК тормозят миграцию и активацию клеток, участвующих в аллергическом воспалительном процессе (альвеолярные макрофаги); уплотняют базальную мембрану эпителия; уменьшают секрецию слизи бокаловидными клетками; снижают проницаемость эпителия дыхательных путей и экссудацию плазмы через эндотелиально-эпителиальный барьер; уменьшают гиперреактивность бронхов; расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, восстанавливают ее чувствительность к адренормиметикам.

Нежелательные реакции. ИГК обладают преимущественно мощным местным и минимальным системным действием (при соблюдении адекватной противовоспалительной дозы препарата, продолжительности курса лечения, использовании современной технологии лечения и доставки их). Только при длительном использовании в высоких суточных дозах ИГК могут оказывать незначительное угнетающее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Низкая системная активность связана с их быстрой инактивацией в печени и, частично, в легких.

Местные нежелательные реакции отмечаются редко, как правило, в виде дисфонии и орофарингеального кандидоза. Дисфония обусловлена миопатией мышц гортани, обратима и проходит при отмене препарата. Атрофических изменений эпителия дыхательных путей не наблюдается даже при использовании препаратов в течение 10 лет. **Факторами риска** развития кандидоза являются пожилой возраст, ингаляция более двух раз в день, одновременное применение антибиотиков и/или глюкокортикоидов внутрь. **Мерами профилактики являются** применение препарата перед едой, полоскание полости рта и горла после ингаляции, использование спейсера.

Согласно современным данным, у взрослых применение ИГК в дозе, не превышающей эквивалентную 400 мкг/сут будесонида или 500 мкг беклометазона дипропионата (далее - БДП), не сопровождается развитием системных эффектов. При длительном применении БДП в дозах 1000-2000 мкг/сут, будесонида и флутиказона у взрослых пациентов отмечены умеренные явления ос-

теопороза, сравнимые с таковыми при длительном приеме внутрь преднизолона в суточных дозах 5-10 мг. Выраженность системных эффектов у разных ИГК отличается. Более липофильные препараты – БДП, будесонид (БД), и флутиказона пропионат (ФП), циклесонид обладают меньшим системным действием, чем флунизолид и триамцинолон и, поэтому, наиболее широко используются в клинической практике. К системным побочным эффектам длительной терапии высокими дозами ИГК относят склонность к образованию гематом, угнетение функции коры надпочечников и снижение минеральной плотности костной ткани, развитие глаукомы и катаракты (таблица 3).

Таблица 3

Эквивалентные дозы ИГК для детей от 12 лет и взрослых

Препарат	Низкая суточная доза* (мкг)
Беклометазона дипропионат ГФА	100
Будесонид	100
Будесонид (в небулайзере)	250
Циклесонид	80
Флунизолид	500
Флунизолид ГФА	160
Флутиказона пропионат ГФА	100
Мометазона фураат	100
Триамцинолона ацетонид	400

*Средние дозы обычно двойные (2×), тогда как высокие дозы увеличены в четыре раза (4×). Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 976 с.

Курение способствует уменьшению чувствительности к ИГК, поэтому данной категории пациентов назначают более высокие дозы препаратов.

Большинство исследований **системных эффектов ИГК** было проведено у **детей в возрасте старше 5 лет.**

Рост. При оценке влияния ИГК на рост детей с БА важно принимать во внимание действие других факторов. Например, у многих детей, страдающих БА и получающих ИГК, отмечается замедление скорости роста к концу первого десятилетия жизни. Это замедление сохраняется до середины второго десятилетия и сопровождается более поздним половым созреванием. Замедление роста в препубертатном периоде сопоставимо с отставанием в росте. Однако

отставание в росте в пубертатном периоде также сопровождается отставанием в созревании костной ткани, так что костный возраст ребенка соответствует его (ее) росту. Рост таких пациентов во взрослом возрасте не снижен, хотя они достигают этого роста позднее, чем другие дети. Применение 400 мкг/сут будесонида или другого ИГК в эквивалентной дозе для обеспечения контроля над БА оказывает меньшее влияние на рост, чем низкий социально-экономический статус. Замедление роста сохраняется до 14-17 лет и сопровождается более поздним половым созреванием, достижением своего нормального роста позднее других детей.

Костная ткань. Потенциальные клинически значимые нежелательные влияния ИГК на костную ткань у детей – остеопороз и переломы. Риск этих событий на фоне длительной терапии ингаляционными ГК оценивали в нескольких поперечных и продольных (продленных) эпидемиологических исследованиях.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) система. Несмотря на существующие различия между разными ИГК и типами ингаляторов, у детей терапия ингаляционными ГК в дозе менее 200 мкг/сут будесонида или эквивалентной обычно не сопровождается сколько-нибудь значимым угнетением ГГН-системы. Использование более высоких доз может приводить к небольшим изменениям со стороны ГГН-системы, выявляемым с помощью чувствительных методов. Клиническая значимость таких изменений не выяснена, так как в клинических исследованиях применения ИГК у детей не было отмечено сообщений о случаях острой надпочечниковой недостаточности. Тем не менее сообщалось об острой надпочечниковой недостаточности, развившейся у детей, которые получали чрезмерно высокие дозы ИГК.

Катаракта. Применение ИГК не сопровождалось увеличением частоты развития катаракты у детей.

Влияние на центральную нервную систему. Сообщения об отдельных случаях позволили предположить, что терапия ингаляционными ГК может обуславливать гиперактивное поведение, агрессивность, бессонницу, растор-

моженность и нарушения концентрации, однако в двух продолжительных контролируемых исследованиях ингаляционного будесонида с общей длительностью терапии более 2 лет у 10000 пациентов не было показано увеличения частоты таких эффектов.

Кандидоз полости рта, охриплость голоса и образование гематом. Клинически выраженная молочница является редким побочным эффектом у детей, получающих ингаляционные или системные ГК. Вероятно, это побочное действие связано с сопутствующей терапией антибиотиками, применением высоких доз ИГК, большой частотой ингаляций и определенными типами ингаляторов. Использование спейсеров уменьшает частоту кандидоза полости рта. Также благоприятное действие оказывает полоскание рта. Частота охриплости или иных заметных изменений голоса на фоне терапии будесонидом соответствует частоте при приеме плацебо. Терапия будесонидом в средней суточной дозе 500 мкг в течение 3–6 лет не сопровождается повышенным риском образования гематом.

Побочные влияния на зубы. Терапия ингаляционными ГК не приводит к увеличению риска кариеса. Однако, у детей с БА описано повышение уровня эрозии зубов. Это может быть вызвано снижением рН в полости рта, что отмечается, главным образом, после ингаляции β_2 -агонистов.

Другие местные побочные эффекты. Продолжительное применение ИГК не сопровождается увеличением заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей, включая туберкулез.

Ограничения к применению. Для перорального применения: туберкулез, артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз, пептическая язва, глаукома, катаракта, отягощенный семейный анамнез в отношении сахарного диабета или глаукомы. Перед оперативным вмешательством или воздействием другого стрессового фактора рекомендуется дополнительное назначение системных глюкокортикоидов. При ингаляционном применении не рекомендуется использовать препараты во время беременности и лактации: триамцинолон, флутиказон, флунизолит, будесонид, беклометазон - категория действия на

плод по FDA — С (при длительном применении развивается атрофия коры надпочечников плода).

При **интраназальном введении** ГК хорошо переносятся. Иногда может отмечаться ощущение покалывания в носу или чихание, в редких случаях - геморрагические выделения из носа. Эти явления обычно быстро проходят и не требуют отмены препарата. При применении будесонида описано развитие контактного периназального аллергического дерматита. **Противопоказанием** для интраназального введения ГК является геморрагический диатез и наличие в анамнезе повторных носовых кровотечений.

Современные способы ингаляционной доставки ЛС: дозированные ингаляторы (MDI-устройства) с пропеллентами на основе гидрофторалкана (HEA- inhaler); порошковые ингаляторы (Dry powder inhalers - DPIs): ротахалеры, циклохалеры, турбохалеры, спинхалеры, мультидиски; ингаляторы «легкое дыхание» (easy breathe inhale); спейсеры; небулайзеры.

Приборами для доставки ингаляционных препаратов у детей являются: от 0 до 5 лет - дозирующий аэрозольный баллончик со спейсером и маской, старше 5 лет - дозирующий аэрозольный баллончик со спейсером и мундштуком, дозирующий порошковый ингалятор, активируемый вдохом. Небулайзер возможно использовать в любом возрасте.

Взаимодействие с др. ЛП и пищевыми продуктами

ИГК усиливают эффект бета-адреномиметиков, а бета-адреномиметики в свою очередь усиливают противовоспалительные свойства ИГК (увеличивают проникновение в дистальные отделы бронхов).

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

-назначение ИГК позволяет повысить величину ПСВ и уменьшить потребность в бронхолитиках;

-лучший уровень контроля за течением БА достигается при использовании более высоких доз ИГК;

-доказана достоверно высокая эффективность ИГК при назначении 2 раза в день, при применении ИГК 4 раза в день эффективность лечения возрастает незначительно;

-ИГК следует рекомендовать тем пациентам, у которых обычная потребность в применении β_2 -агонистов короткого действия составляет более 3 раз в день;

-начальная доза ИГК обычно составляет 400-1000 мкг/сут (по беклометазону), при более тяжелом течении БА можно рекомендовать более высокие дозы (до 2000 мкг/сут беклометазона);

-при достижении положительного эффекта доза ИГК постепенно снижается до минимальной, обеспечивающей контроль за проявлениями БА;

-снижение дозы ИГК следует осуществлять после того, как состояние пациента оставалось устойчивым в течение 3 месяцев, уменьшая дозу постепенно, на 25-50% от исходной;

-при обострении БА дозу ИГК следует увеличить в 2-4 раза или назначить СГК в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут (по преднизолону). Повышенная доза должна сохраняться на протяжении 10-14 дней;

- ИГК в низких и средних дозах редко вызывают клинически значимые нежелательные лекарственные реакции и обладают благоприятным соотношением риск/польза;

-применение спейсера и полоскание полости рта снижает риск НЛР от ИГК.

Особенности применения отдельных ИГК.

Беклометазон (*Beclometasone*).

Обладает выраженной глюкокортикоидной и слабой минералокортикоидной активностью. Степень связывания с белками плазмы крови — 87%. Гидролизуется эстеразами в печени, легочной и других тканях (метаболит малоактивный). Основным путем экскреции - с фекалиями, до 15% экскретируется с мочой. Терапевтический эффект развивается через 4–5 дней от начала лечения

и достигает максимума в течение нескольких недель. При длительном применении беклометазона в дозах 1000-2000 мкг/сут у взрослых пациентов отмечены умеренные явления остеопороза, сравнимые с длительным приемом внутрь преднизолона в суточных дозах 5-10 мг.

Индукторы ферментов микросомального окисления (в т.ч. фенобарбитал, фенитоин, рифампицин) и эфедрин снижают эффективность БДП. Метандиенон, эстрогены, бета₂-адреномиметики, теофиллин, глюкокортикоиды для перорального приема усиливают действие БДП. Категория действия на плод по FDA — С. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Формы выпуска

Дозированные ингаляторы, содержащие беклометазона дипропионата в дозе 50, 100 и 250 мкг.

Будезонид (*Budesonide*). Имеет повышенный аффинитет к глюкокортикоидным рецепторам (в 15 раз превосходит преднизолон).

Быстро всасывается из легких и ЖКТ. Системная биодоступность: при интраназальном введении - до 20%; после ингаляции – до 25%; почти на 90% метаболизируется в печени с участием цитохрома Р 450 (метаболит неактивен). С_{max} в крови достигается через 15–45 мин после ингаляционного и интраназального введения. Связывается белками плазмы до 88 %. Менее влияет на функцию надпочечников, чем БДП. Выводится преимущественно с мочой.

Ингибиторы цитохрома Р450 (в т.ч. циметидин, кетоконазол, эритромицин, циклоспорин) могут замедлять метаболизм и усиливать глюкокортикоидный эффект. Будесонид может усиливать действие сердечных гликозидов (вследствие дефицита калия); салуретики могут увеличивать гипокалиемию.

Формы выпуска.

Суспензия для ингаляций дозированная 0,25 мг/мл и 0,5 мг/мл в контейнерах по 2мл в конверте;

спрей назальный дозированный 64мкг/доза во флаконах 120 доз, аэрозоль ингаляционный дозированный 50 мкг/доза и 200 мкг/доза во флаконах

200 доз;

аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза и 200 мкг/доза во флаконах 200 доз, 300 доз.

Флутиказон (*Fluticasone*, флутиказона пропионат – далее ФП).

Флутиказон применяется с 1993 года в виде ДАИ и ДПИ. Имеет наибольший аффинитет к глюкокортикоидным рецепторам, обладает мощным местным противовоспалительным действием в 2 раза более сильным, чем у бекламетазон. После ингаляционного введения абсолютная биодоступность - 10–30%, минимальная при интраназальном введении. Абсорбируется преимущественно в легких. Из ЖКТ в кровь всасывается менее 1% дозы. Связывается с белками плазмы на 91%, подвергается при первичном прохождении через печень интенсивному метаболизму под действием системы цитохрома P450 (метаболит неактивный). Элиминируется ФП преимущественно с желчью.

Ритонавир (ингибитор ферментной системы цитохрома P450) значительно повышает концентрации в плазме ФП. Ингибиторы изофермента CYP3A4 ферментной системы цитохрома P450 вызывают ничтожно малое (эритромицин) или незначительное (кетоконазол) повышение концентраций ФП в плазме, которые не вызывают увеличения концентраций сывороточного кортизола.

Формы выпуска

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

Дозированный спрей для интраназального применения, содержащий в одной дозе 27,5 мкг и 50 мкг флутиказона.

Циклесонид (*Ciclesonide*).

У исходного препарата низкое сродство к глюкокортикоидным рецепторам. В легких гидролизуется эстеразами превращаясь в активный метаболит, отличающийся высоким аффинитетом к глюкокортикоидным рецепторам.

При приеме препарата внутрь биодоступность как циклесонида, так и активного метаболита незначительна (<0,5% — для циклесонида и <1% — для метаболита) в связи со значительным влиянием пресистемного метаболизма. Накопление циклесонида у здоровых пациентов в легких — свыше 50%. В соответствии с этой цифрой системная биодоступность для активного метаболита после ингаляционной дозы — свыше 50%. Обладает высокой липофильностью. Объем распределения составляет в среднем 2,9 л/кг для циклесонида и 12,1 л/кг для дез-циклесонида. Связь с белками плазмы около 99%. Активный метаболит циклесонида метаболизируется в печени посредством СУРЗА4. Выводится преимущественно с желчью. У пациентов с печеночной недостаточностью были отмечены удлиненный $T_{1/2}$ дезциклесонида в крови, не исключается накопление этого вещества при приеме препарата в высоких дозах. Кетоконазол вызывает повышение концентраций дезциклесонида в плазме в 3,5 раза.

Интраназальные глюкокортикоиды.

Основные препараты, зарегистрированные в РФ:

1. **Мометазона фуроат** (1 доза 50 мкг) разрешен к применению с 2 лет жизни. Категория действия на плод по FDA - C. При интраназальном применении системная биодоступность менее 0,1% дозы.
2. **Флутиказона фуроат** (1 доза 25 мкг) разрешен к применению с 2 лет.
3. **Флутиказона пропионат** (1 доза 50 мкг) разрешен к применению с 4 лет жизни.
4. **Беклометазон** (1 доза 50 мкг) разрешен к применению с 6 лет жизни.

В таблице 4 представлены особенности применения отдельных ИГК.

Таблица 4

Особенности применения ИГК

Международное название	Торговые названия и формы выпуска	Режим дозирования
Беклометазон (Beclometasone)	Дозированные ингаляторы, содержащие 50, 100, 250 мкг/доза,	Ингаляции аэроз.: дети до 12 лет - 50-100 мкг 2 р/сут. (применять дет-

	в баллонах 200, 400 доз (в комплекте с ингалятором с Джет-системой); спрей назальный, суспензия во фл. по 30 мл, 200 доз по 50мкг.	ский спейсер); взр. и детям старше 12 лет – 200мкг 2 р/сут, в тяж. случ. До 2000 мкг/сут.; Интраназальное применение: 1 доза/50 мкг в каждый носовой ход 1-2 раза/сут. (разрешен детям с 6 лет).
Будесонид (Budesonide)	Дозированные ингаляторы, содержащие в одной дозе 50 и 100, 200 мкг, 64 мкг/доза будесонида во флаконах по 120, 200 доз; дозированная суспензия для ингаляций 0,25 мг/мл и 0,5 мг/мл в контейнерах по 2 мл в конверте в упаковке №5х4.	Для ингаляций: дети с 6 месяцев: 125 -250 мкг - 2 раза в сутки; 2 – 7 лет – 200-400 мкг/сут за 2-4 раза; старше 7 лет: 200-800 мкг/сут за 2-4 раза будесонид (небулизация); взрослые – 200-1600 мкг/сут за 2 приема.
Флутиказон (Fluticasone)	Дозированный ингалятор, содержащий в одной дозе 25, 50, 125 и 250 мкг во флаконах 60 и 120 доз; Спрей назальный дозированный 27,5 мкг/доза, 50 мкг/доза во флаконах по 60, 120 доз.	Взрослым и подросткам старше 16 лет: по 100–1000 мкг 2 раза в день, в зависимости от тяжести заболевания; Детям от 1 до 4 лет – 100 мкг 2 р/сут; старше 4 лет - 50–100 мкг 2 раза в день; Интраназальное применение: детям от 2 до 4 лет по 27,5 мкг в каждую ноздрю 1 р/сут; дети 4-12 лет по 50 мкг - 1 раз в сутки; старше 12 лет по 2 впрыскивания (100 мкг) - 1-2 раза в сутки. Макс. суточная доза 400 мкг/сут.
Мометазона фуроат (mometason)	Спрей назальный дозированный 50 мкг/доза во флаконах по 140 доз.	Детям от 2 до 12 лет по 1 впрыскиванию 50 мкг - 1 раз/сутки; старше 12 лет по 2 впрыскивания – 1-2 раза/сутки. Сут. доза 200-400 мкг.
Циклесонид (Ciclesonide)	Аэрозоль для ингаляций дозированный 40, 80, 160 мкг/доза, в баллонах 5мл (60 доз), 8мл (120 доз).	Дети от 6 лет и старше – 80-160 мкг в сут; Для взрослых макс. доза 640 мкг/сут за 2 приема

Комбинированные препараты, содержащие ингаляционные длительно действующие β_2 -агонисты и глюкокортикоиды

Назначение такой комбинированной терапии является предпочтительным подходом к лечению больных, у которых применение средних доз ИГК не позволяет достигнуть контроля над БА. Добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия к регулярной терапии ингаляционными ГК уменьшает выраженность симптомов днем и ночью, улучшает функцию легких, снижает потребность в быстродействующих ингаляционных β_2 -агонистах и количество обострений и позволяет достигнуть контроля над БА у большего числа боль-

ных, быстрее и при меньшей дозе ГК по сравнению с монотерапией ингаляционными ГК.

К комбинированным препаратам для лечения бронхообструктивных заболеваний относятся фиксированные комбинации - сальметерол + флутиказон (Серетид) и будесонид + формотерол (Симбикорт). Систематический прием стимуляторов β_2 -адренорецепторов короткого действия приводит к быстрому развитию толерантности к их противовоспалительным эффектам вследствие десенситизации (снижения чувствительности β_2 -адренорецепторов) и уменьшения их количества («down»-эффект). В то же время, ИГК способны увеличивать число и стимулировать функцию β_2 -адренорецепторов. При совместном назначении ИГК и пролонгированных β_2 -агонистов противовоспалительная активность последних может проявляться клинически.

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия в основном используются в качестве дополнительной терапии у **детей в возрасте старше 5 лет** в случае недостаточного контроля над БА на фоне применения средних доз ИГК. Следует избегать монотерапии ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия. Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия преимущественно изучались у детей в возрасте старше 5 лет в качестве дополнительной терапии, назначаемой в случае отсутствия контроля над БА, несмотря на применение низких, средних или высоких доз ИГК. В большинстве исследований было отмечено значительное улучшение ПОС_{Выд} и других показателей функции легких. Однако данные о влиянии этих препаратов на другие показатели, например на симптомы и потребность в препаратах неотложной терапии, были менее убедительными и наблюдались только примерно в половине проведенных исследований. Не показано, что добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия уменьшает частоту обострений. Ингаляция единичной дозы ингаляционного β_2 -агониста длительного действия в течение нескольких часов эффективно предотвращает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой. При ежедневной терапии время защитного эффекта несколько уменьшается, но остается более длительным, чем при использовании

β_2 -агонистов короткого действия. Комбинированные препараты, содержащие ИГК и ингаляционный β_2 -агонист длительного действия, следует предпочесть использованию ингаляционного β_2 -агониста длительного действия и ИГК из разных ингаляторов. Применение ингаляторов, содержащих фиксированные комбинации, гарантирует, что терапия β_2 -агонистом длительного действия всегда будет сопровождаться применением ГК.

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия у детей в возрасте 5 лет и младше. Эффекты ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия изучены недостаточно. Показано, что применение комбинированного препарата будесонид/формотерол для поддерживающей терапии и купирования приступов снижает частоту обострений БА у детей в возрасте 4 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой БА.

Согласно рекомендациям Комитета по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (FDA) и организации Здоровье Канады (Health Canada) β_2 -агонисты длительного действия у детей не могут служить заменой ингаляционным или пероральным ГК и должны применяться только в комбинации с адекватными дозами ИГК, назначенными врачом.

Побочные эффекты комбинированных препаратов: головная боль, головокружения, нарушение сна, тремор; тахикардия, экстрасистолия, возможно удлинение интервала Q-T; кандидоз слизистой оболочки рта и глотки, кашель; метаболические нарушения: гипокалиемия, гипергликемия.

Системное действие ИГК (гиперкортицизм, подавление функции надпочечников) может встречаться при приеме препарата в высоких дозах в течение длительного времени.

Сальметерол (*Salmeterol*).

Фармакодинамика. Благодаря высокой липофильности он быстро проникает в мембраны клеток дыхательных путей, где депонируется, вследствие чего задерживается поступление препарата к гладким мышцам и β_2 -рецепторам. Поэтому бронхолитический эффект развивается через 10-30 мин. после ингаляции. Увеличенная продолжительность действия сальметерола

также обусловлена его депонированием в мембранах в непосредственной близости от рецепторов, что дает возможность препарату взаимодействовать с ними в течение длительного времени. Продолжительность действия составляет 12 ч. и не зависит от принятой дозы.

Нежелательные реакции встречаются реже, чем у селективных β_2 -агонистов короткого действия. Частота побочных эффектов (головная боль, судороги мышц, тремор, сердцебиение) составляет 1,5-3% при назначении дозы 50 мкг и до 7-8% при дозе 100 мкг, его необходимо обязательно применять в сочетании с ИГК.

Дозировка: сальметерол назначается ингаляционно детям старше 4 лет по 25-50 мкг 2 раза в сутки.

Форма выпуска

Salmeterol/Fluticasone аэрозоль для ингаляций дозированный 25/50мкг/доза.

Salmeterol/Fluticasone дозированный порошок для ингаляций (50мкг+100мкг)/доза, (50мкг+250мкг)/доза, (50мкг+500мкг)/доза в ингаляторе 60 доз.

Salmeterol/Fluticasone аэрозоль для ингаляций дозированный 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза в ингаляторе 120 доз.

Формотерол (*Formoterol*) по сравнению с сальметеролом обладает меньшей липофильностью, поэтому значительная доля препарата остается в водной фазе и более быстро проникает к β_2 -рецепторам гладких мышц дыхательных путей. Это обеспечивает более быстрое развитие бронхорасширяющего эффекта - через 1-3 мин после ингаляции, что позволяет использовать формотерол не только для профилактики, но и для купирования приступов БА. При назначении 12 мкг препарата максимум бронходилатации отмечается уже через 5 мин и продолжается 12 ч, но зависит от принятой дозы и может снижаться после 4 недель регулярного применения.

Дозировка: В виде монотерапии применяется у детей с 12-летнего воз-

раста. Каждая ингалируемая доза содержит 4,5 мкг или 9 мкг формотерола фумарата, назначается по 4,5-12 мкг 2 раза в день. В комбинированной терапии применяется у детей с 6 лет.

Формы выпуска

Formoterol порошок для ингаляций в капсулах 12мкг в упаковке.

Beclometasone/ Formoterol аэрозоль для ингаляций дозированный 100мкг+6мкг/доза в алюминиевом баллоне с дозирующим клапаном 120доз.

Formoterol/ Budesonide - Содержит формотерола фумарат - 4,5 мкг в одной дозе и будесонид (в одной дозе 80 мкг или 160 мкг в виде порошка, во флаконе 60, 120 доз). Разрешен к применению с 6 лет. Детям 6-12 лет назначается по 80/4,5 мкг/доза по 1-2 ингаляции 2 раза в день. Подросткам 12-17 лет назначается по 160/4,5 мкг/доза 2 раза в день.

БЛОКАТОРЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Используются в лечении БА на протяжении тридцати лет. Рекомендованы для лечения астмы в виде монотерапии на 1-й и 2-й ступенях лечения (согласно рекомендациям GINA) и в качестве дополнительной терапии (например, в сочетании с ИГК) - при более тяжелом течении БА. Антилейкотриеновые препараты (далее-АЛ) включают: антагонисты CysLT1-рецепторов цистеиниловых лейкотриенов (монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст), а также ингибитор 5-липоксигеназы (зилеутон). Антилейкотриеновые препараты обладают переменным бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов БА, улучшают показатели функции внешнего дыхания, уменьшают активность воспаления в дыхательных путях и снижают частоту обострений БА. Не используются для купирования приступов БА.

Основные доказательные данные о применении АЛ:

- АЛ являются альтернативой увеличению доз ИГК при недостаточном контроле за течением БА;
- АЛ являются альтернативой низким дозам ИГК;

- АЛ могут применяться совместно со средними и высокими дозами ИГК;
- у пациентов, которые не могут принимать ГК, они являются ЛС выбора;
- АЛ показаны больным с аспириновой БА и астмой физического усилия;
- показаны пациентам с повышенным содержанием лейкотриенов в моче.

Показания к назначению. Модификаторы лейкотриенов в виде монотерапии могут назначаться пациентам с легким персистирующим течением БА (2-ая ступень), либо в сочетании с ИГК для лечения персистирующей астмы средней и тяжелой степени тяжести (3-я, 4- ступень). В качестве дополнительной терапии у детей с БА, недостаточно контролируемой ИГК, модификаторы лейкотриенов позволяют снизить дозу ИГК, что способствует уменьшению побочных эффектов стероидов. Антилейкотриеновые препараты наиболее эффективны при их назначении детям до 10 лет, пациентам с астмой физического усилия, аспириновой астмой. Объективным критерием для назначения препаратов является увеличение концентрации лейкотриенов в моче.

Клиническая фармакодинамика. Блокируют цисЛТ₁-рецепторы гладкой мускулатуры бронхов и других клеток, вследствие чего угнетают эффекты цистеинил-лейкотриенов (С₄, В₄, Е₄), которые высвобождаются из тучных клеток и эозинофилов, предупреждая избыточное образование секрета в бронхах, отек слизистой оболочки. Подавляют сократимость гладкой мускулатуры дыхательных путей, уменьшают гиперреактивность бронхов, улучшают функцию внешнего дыхания легких, снижают выраженность симптомов БА и число эозинофилов в периферической крови. У детей младше 5 лет антилейкотриеновые препараты снижают частоту вирусиндуцированных обострений БА с интермиттирующей БА в анамнезе.

Побочные эффекты. Антилейкотриеновые препараты характеризуются хорошей переносимостью. Частота побочных эффектов сопоставима с таковой при приеме плацебо:

- головная боль, бессонница, утомляемость, апатия;
- гриппоподобные симптомы (лихорадка, артралгии, миалгии);
- повышение частоты инфекционных заболеваний (чаще у пожилых);

боль в животе, диспепсические явления, сухость во рту;

гепатотоксичность - повышение уровня трансаминаз, желтуха (при применении зафирлукаста описаны случаи развития лекарственного гепатита);

аллергические реакции;

тенденция к усилению кровоточивости;

учащенное сердцебиение, отеки.

Необходимо с осторожностью антилейкотриеновые препараты применять при беременности, кормлении грудью, тяжелых нарушениях функции печени.

Монтелукаст (*Montelukast*).

Фармакокинетика. Быстро и практически полностью всасывается, биодоступность монтелукаста — 63-75%, пища не влияет на биодоступность. C_{max} в плазме (через 3 часа). Не проходит через гематоэнцефалический барьер, связывается с белками плазмы крови на 99%, объем распределения составляет 8-11 литров, $T_{1/2}$ – 2,7-5,5 часа. Метаболизируется в печени с участием цитохрома P 450, не ингибирует ферменты цитохрома. Выводится преимущественно с желчью. Наблюдается умеренная кумуляция вещества в плазме. У пожилых пациентов фармакокинетика существенно не отличается от таковой у лиц молодого возраста. У пациентов с грубыми нарушениями функции печени метаболизм монтелукаста замедляется на 41% (в среднем 7,4 часа). Изменения дозы у пациентов с легкой и средней степенью тяжести печеночной недостаточности и с нарушением функции почек не требуется. Увеличение терапевтического эффекта происходит при одновременном использовании ИГК, β -2 миметиков. Выпускается: в жевательных табл. по 4 мг (для детей от 2 до 4 лет - однократно на ночь), 5 мг (для детей от 5 до 14 лет - однократно на ночь); в табл. по 10 мг (для детей от 14 лет и взрослых 1 раз/сут.).

Зафирлукаст (*Zafirlukast*). В настоящее время не зарегистрирован в Республике Беларусь.

Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность зафирлукаста составляет 80% (в присутствии пищи, особенно жирной, может снижаться в 1,5-2 раза), Хорошо распределяется в организме, но не проходит через гематоэнцефаличе-

ский барьер. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно через ЖКТ. Период полувыведения зафирлукаста - 10 ч.

Зафирлукаст, являясь ингибитором микросомальных ферментов печени, замедляет метаболизм варфарина. В то же время, он не оказывает влияния на метаболизм теофиллина, пероральных контрацептивов.

Применяется по 20 мг 2 раза в день. Детям до 12 лет применять не рекомендуется. Выпускается в табл., покр. обол., 20 мг.

Зилеутон отличается тем, что подавляет синтез лейкотриенов C₄, D₄, E₄ и оказывает дополнительное блокирующее действие на лейкотриен B₄, не характерное для блокаторов цисЛТ₁-рецепторов.

Применяется для лечения легкой персистирующей БА у взрослых и детей старше 12 лет. Менее эффективен, чем монтелукаст и зафирлукаст. Не зарегистрирован в Республике Беларусь.

СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Стабилизаторы мембран тучных клеток, уменьшая проницаемость мембран тучных клеток, блокируя высвобождение медиаторов аллергии, предупреждают рефлекторную бронхоконстрикцию, тормозят немедленную реакцию бронхов на аллерген.

При регулярных ингаляциях снижают частоту обострений БА, а также позволяют уменьшить дозы бронходилататоров, ингаляционных и системных ГК. Применение препаратов этой группы для лечения БА менее эффективно, чем ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК). Препараты обычно применяют 3—4 раза в день, при достижении оптимального терапевтического эффекта возможен переход на поддерживающую дозу, подбираемую индивидуально. Стабилизаторы мембран тучных клеток неэффективны при купировании обострения БА.

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

- кромогликат и недокромил можно применять в качестве альтернативы

β_2 -агонистам для предупреждения БА физического усилия;

- не существует убедительных свидетельств, на основании которых можно предпочесть недокромил кромогликату и наоборот;

- хотя недокромил более эффективен, чем плацебо, с учетом степени эффективности он не рекомендуется в качестве противовоспалительного ЛС первого ряда;

- у пациентов с легким течением БА недокромил может являться альтернативой низким дозам ИГК, не обладая присущими последним НЛР;

- кетотифен не рекомендуется для лечения БА.

Применяют для лечения (базисная противовоспалительная терапия) БА у детей и взрослых (монотерапия БА легкого персистирующего течения и в комбинациях с ИГК), лечение аллергических ринитов, конъюнктивитов, предупреждение симптомов БА, вызванных неспецифическими триггерами (физической нагрузкой, вдыханием холодного воздуха).

Механизм действия стабилизаторов мембран тучных клеток обусловлен их способностью препятствовать открытию кальциевых каналов и входу кальция в тучные клетки. Они угнетают кальцийзависимую дегрануляцию тучных клеток и выход из них гистамина, активирующего тромбоциты, лейкотриенов, в т.ч. медленно реагирующей субстанции анафилаксии, лимфокинов и других БАВ, индуцирующих аллергические и воспалительные реакции. Стабилизация мембран тучных клеток обусловлена блокадой фосфодиэстеразы и накоплением в них цАМФ. Блокируют раннюю и, в меньшей степени, позднюю фазу алергениндуцированного бронхоспазма.

Препараты способствуют повышению чувствительности адренорецепторов к катехоламинам, обладают способностью блокировать хлорные каналы и предупреждать деполяризацию парасимпатических окончаний в бронхах. Они препятствуют клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов и тормозят развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа. Некоторые ЛС этой группы (кетотифен) обладают способностью блокировать H_1 -рецепторы (антигистаминное действие) (таблица 5).

Фармакокинетика стабилизаторов мембран тучных клеток

Препараты	Биодоступность %	Связывание с белками крови %	Время достижения C_{max} , ч	$T_{1/2}$, ч
Кромоглициевая кислота	до 15	65-75	15-20 мин (из легких)	1–1,5
Недокромил	7-17	89	5-90 мин	1,5–3,3
Кетотифен	50	75	2-4	1-ая фаза – 3-5; 2-ая фаза - 21

Уменьшают повышенную проницаемость сосудов, оказывает местное противовоспалительное действие на слизистую оболочку бронхов. Терапевтический эффект развивается к концу первой недели (недокромил), максимальное улучшение клинического состояния и функции легких наблюдается обычно в течение 2–4 нед после начала лечения (недокромил). Оценка эффективности терапии кромоглициевой кислотой проводят не ранее 4–6 нед лечения.

Побочные эффекты проявляются в виде: кашля, бронхоспазма, тошноты, рвоты, болей в животе, головной боли. Если ингаляция порошка вызывает бронхоспазм, следует профилактически (за несколько минут) произвести ингаляцию β_2 -адреностимулятора. Для детей предпочтительнее использовать аэрозольные ингаляции с помощью небулайзера.

Бета-адреномиметики, глюкокортикоиды, антигистаминные средства и теофиллин потенцируют эффект стабилизаторов мембран тучных клеток.

Особенности применения отдельных препаратов данной группы ЛС.

Кромоглициевая кислота (cromoglicic acid). Является производным келлина.

Плохо всасывается в ЖКТ (1-3%), но легко абсорбируется в легких. После ингаляции около 90% препарата оседает в трахее и крупных бронхах. Концентрация препарата в плазме крови достигает максимума через 5-10 мин после ингаляции и затем быстро падает. Не метаболизируется и выводится из организма с мочой (25%) и желчью (75%). В незначительных количествах прони-

кает в грудное молоко. Период полувыведения около 1,5 ч. Длительность действия после однократной ингаляции - 5 ч. После приема внутрь абсорбируется не более 1%. При инстилляцией в глаза всасывается в системный кровоток до 0,03%, после интраназального применения - 7% препарата, из легких - 5–15% дозы. Всасывание со слизистых оболочек уменьшается при увеличении количества секрета. Для улучшения проникновения в бронхиальное дерево при наличии бронхоспазма за 5-10 мин до ингаляции кромогликата натрия рекомендуется сделать 1-2 вдоха В₂-агониста короткого действия (сальбутамол и др.).

При приеме препарата могут быть: учащенное мочеиспускание, артралгия, раздражение слизистой носа, редко носовые кровотечения. В отдельных случаях — боль в груди, периартериальный васкулит, перикардит, гипотензия, нарушение сердечного ритма, миозит, отек суставов. Не следует ингалировать раствор кромоглициевой кислоты в смеси с бромгексином, амброксолом.

Противопоказания к применению: гиперчувствительность, беременность (I триместр), наличие полипов в полости носа (для интраназальных форм), возраст до 5 лет (при ингаляции аэрозоля), до 2 лет — при ингаляции порошка и использования раствора для ингаляций.

С осторожностью назначают пациентам с нарушениями функции печени или почек, при беременности (II и III триместры) и кормлении грудью. Отмену препарата необходимо проводить, постепенно уменьшая дозу в течение 1 недели. После закапывания в глаз наблюдается кратковременное нарушение зрения, во время лечения рекомендовано отказаться от ношения контактных линз.

Клинический эффект развивается медленно (проявляется через 2 недели, максимальная выраженность через 4-6 недель) и сохраняется некоторое время после отмены. Эффективность выше у лиц молодого возраста при наличии атопического синдрома.

Недокромил (*nedocromil*).

По сравнению с кромогликатом натрия недокромил натрия подавляет активацию и высвобождение медиаторов из большего числа клеток (эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, моноциты, макрофаги, тромбоциты), участ-

вующих в хроническом воспалении бронхов. По выраженности противовоспалительного эффекта в 4-10 раз превосходит кромогликат. После ингаляционного введения около 90% препарата оседает в полости рта, трахее, крупных бронхах и лишь около 10% попадает в легочную ткань. Большая часть препарата проглатывается, но в ЖКТ всасывается лишь около 2-8%. Системная биодоступность аэрозоля при однократном применении - 7-9%, при многократных ингаляциях - 17%, 5-6% всасывается из дыхательных путей. Не метаболизируется. Выводится из организма в течение 12 ч в неизменном виде с мочой (около 70%) и каловыми массами (до 30%). Период полувыведения - 1,5 часа. В незначительных количествах проникает в грудное молоко экспериментальных животных. Недокромил нельзя назначать при гиперчувствительности, и детям до 12 лет. Категория действия на плод по FDA — В.

Кетотифен.

После приема внутрь всасывается практически полностью. Проходит через ГЭБ и проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени (метаболит неактивен). Выведение из организма протекает в две фазы: с $T_{1/2}$ 3-5 ч и 21 ч соответственно. В течение 48 ч с мочой выводится основная часть принятой дозы: 1% — в неизменном виде и 60-70% — в виде метаболитов. Одновременный прием пищи не влияет на степень абсорбции кетотифена.

При приеме кетотифена могут быть: сонливость, сухость во рту, головокружение, замедление скорости реакций, повышение аппетита, увеличение массы тела, тромбоцитопения, цистит, аллергические кожные реакции. Редко гриппоподобный синдром, фарингит.

Усиливает эффекты седативных, снотворных, антигистаминных средств и этанола. Пероральные противодиабетические препараты увеличивают вероятность развития тромбоцитопении. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. Категория действия на плод по FDA — С.

Особенности применения стабилизаторов мембран тучных клеток представлены в таблице 6.

Таблица 6

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Наименование	Форма выпуска и торг название	Дозировка
Кромолин натрия	Дозированный аэрозоль жидкий	1 мг через 4-6-8 ч
Кромолин натрия	Капсулы-сухой аэрозоль	20 мг через 4-6-8 ч
Кромолин натрия	Дозированный аэрозоль Жидкий	5 мг через 4-6-8 ч
Кромогликат натрия	Назальный спрей (аэрозоль)	2% через 4-6-8 ч
Кромогликат натрия	Капли глазные	2% через 4-6-8 ч
Кромогликат натрия	Капсулы для приема внутрь	100 мг 2 капсулы 4 раза в день за 15 минут до еды
Кромогликат натрия	Дозированный аэрозоль	1 мг хромогликата натрия+100 мкг сальбутамола сульфата. Не более 4 раз в сутки
Недокромил натрия	Дозированный аэрозоль жидкий 2 мг/доза	Взрослым и детям старше 12 лет 2 ингаляции (4 мг) 4-6 до 8 раз в сутки, детям старше 5 лет 2 ингаляции (2 мг) 4-6 до 8 раз в сутки
Кетотифен	табл. 0,001 г; сироп (1 мл = 0,0002 г)	от 1 года до 3 лет - по 0,0005 г старше 3 лет - по 0,001 г кратность приема - 2 раза/сут

Скепьян, Е.Н. Пищевая аллергия и вопросы профилактики: учеб.- метод. пособие / Е.Н. Скепьян, Н.А Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 27с.

Скепьян, Н.А. Респираторные заболевания: учеб.- метод. пособие / Н.А Скепьян, Е.Н Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 51с.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

Теofilлины (ТФ) пролонгированного действия - основной вид метилксантинов, использующихся при длительной терапии БА для профилактики ночных приступов, которые могут назначаться один или два раза в сутки.

Преимущества пролонгированных форм теofilлина:

более высокая биодоступность;

поддержание стабильной концентрации ТФ в крови, что является фактором стабильности лечебного эффекта;

профилактика ночных и утренних приступов удушья;

предотвращение приступов БА в ответ на физическую нагрузку;

кратность приема - 1-2 раза в сутки, что обеспечивает удобство приме-

нения и высокую комплаентность.

Место в терапии. Теофиллин является бронхолитиком; при назначении в низких дозах он обладает небольшим противовоспалительным эффектом. Он выпускается в виде лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые можно принимать один или два раза в сутки. Информации о сравнительной эффективности теофиллина для длительной поддерживающей терапии недостаточно. Однако имеющиеся данные не позволяют рекомендовать теофиллин замедленного высвобождения в качестве первого препарата для поддерживающего лечения БА. Добавление теофиллина может улучшать результаты лечения у пациентов, у которых монотерапия ингаляционными ГК не позволяет достигнуть контроля над БА. При этом у таких пациентов отмена теофиллина замедленного высвобождения сопровождалась ухудшением течения БА. При добавлении к ИГК теофиллин менее эффективен, чем добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия.

Применение теофиллина у детей. Показано, что теофиллин эффективен в качестве монотерапии и терапии, назначаемой в дополнение к ингаляционным или пероральным ГК у детей в возрасте старше 5 лет. Он значительно более эффективен, чем плацебо, устраняет дневные и ночные симптомы и улучшает функцию легких. Поддерживающая терапия обеспечивает пограничный защитный эффект от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Показано, что добавление теофиллина у детей с тяжелой БА, получающих ингаляционные или пероральные ГК, позволяет улучшить контроль над БА и снизить поддерживающую дозу ГК. Данные немногочисленных исследований, проведенных у детей в возрасте 5 лет и младше, также свидетельствовали об определенном клиническом эффекте препарата. Однако по эффективности теофиллин уступает низким дозам ИГК.

Большинство данных о применении теофиллина у детей было получено в исследованиях, в которых поддерживали терапевтическую концентрацию препарата в плазме крови – в пределах 55–110 мкмоль/л (5–10 мкг/мл). В более поздних исследованиях было показано, что контроль над БА может достигать-

ся и при более низкой концентрации теофиллина в плазме (соответствует дозе около 10 мг/кг/сут). Для поддерживающей терапии предпочтительно использование препаратов с замедленным высвобождением, так как их можно принимать два раза в сутки. Предпочтение отдается препаратам замедленного высвобождения с изученным всасыванием и полной биодоступностью вне зависимости от приема пищи. Скорость элиминации теофиллина у разных людей может различаться в десять раз. При использовании теофиллина в дозе менее 10 мг/кг/сут у детей без сопутствующих заболеваний необходимость в измерении концентрации препарата в плазме крови отсутствует. Однако при применении более высоких доз или длительном приеме препаратов, способных повышать уровень теофиллина в плазме крови, концентрацию теофиллина следует измерять за 2 ч до введения следующей дозы препарата в период достижения равновесного состояния (через 3 дня).

Фармакокинетика

Биодоступность различных пролонгированных форм ТФ составляет 92-94%. Характерны циркадные ритмы фармакокинетических процессов. Так, скорость всасывания утренней дозы выше, чем вечерней, поэтому пик дневной концентрации в крови приходится на 10 часов утра, ночной - на 2 часа ночи. Метаболизм осуществляется в печени с участием микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450. У новорожденных около 50% введенной дозы экскретируется с мочой в неизмененном виде, что связано с недостаточной активностью ферментов печени. У детей в возрасте до 5 лет 50% введенного препарата при метаболизме превращается в кофеин. Равновесная концентрация в сыворотке крови достигается на 4-й день терапии. Хорошо проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Нелекарственные факторы, влияющие на фармакокинетику ТФ:

Возрастные особенности. У новорожденных отмечена низкая скорость метаболизма и элиминации ТФ. С возрастом клиренс увеличивается и к 4 годам значительно превышает таковой у взрослых. У детей старшего возраста и у взрослых почечная экскреция неизмененного ТФ составляет всего 10 %. Пе-

риод полувыведения у новорожденных составляет 30 ч, у детей 1-6 лет - около 3 ч, 6-12 лет - приблизительно 6 ч.

Пол. У мужчин клиренс ТФ на 20-30 % выше, чем у женщин.

Курение. У курящих клиренс ТФ в 2 раза выше, чем у некурящих, что связано с индукцией цитохрома Р-450. Период полувыведения укорачивается. Поэтому дозы и кратность введения ТФ у курильщиков должны быть значительно больше.

Патологические состояния:

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

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

Время суток: в ночное время замедляется всасывание и ускоряется элиминация ТФ.

Фармакодинамика теofilлина (ТФ).

Механизм действия. Бронходилатирующий эффект ТФ обусловлен несколькими механизмами: угнетением фосфодиэстеразы (рост концентрации цАМФ в миофибриллах); снижением содержания ионов кальция в цитоплазме (захват митохондриями); ингибированием продукции простагландинов и высвобождения гистамина; повышением чувствительности β_2 -адренорецепторов; усилением образования адреналина; взаимодействием с пуриновыми рецепторами (конкуренция с аденозином). Показано, что аденозиновый антагонизм

может иметь отношение к некоторым нежелательным лекарственным реакциям ТФ, таким как сердечные аритмии, гиперсекреция желудочного сока, гастроэзофагальный рефлюкс.

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

Установлено, что при провокации аллергеном ТФ оказывает незначительный эффект на раннюю аллергическую реакцию, но значительно ослабляет позднюю аллергическую реакцию (через 6-14 ч после ингаляции аллергена). У пациентов с ночной БА при приеме одной вечерней дозы ТФ отчетливо наблюдается подавление ночного повышения гиперреактивности бронхов.

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

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

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

Лекарственные взаимодействия

а) взаимодействия при всасывании: при сочетании с антацидами снижается скорость абсорбции ТФ, но степень всасывания не изменяется;

б) взаимодействия в процессе метаболизма:

- скорость метаболизма повышается при одновременном применении барбитуратов, карбамазепина, изопреналина, рифампицина, фенилбутазона;

- скорость метаболизма снижается при сочетании с аллопуринолом, хлорамфениколом, циметидином, макролидами (кроме спирамицина), оральными контрацептивами, пропранололом, ципрофлоксацином, верапамилом.

Нежелательные реакции при приеме теofilлина у детей. Самыми частыми побочными эффектами теofilлина являются анорексия, тошнота, рвота и головная боль. Также возможны легкая стимуляция центральной нервной системы, дрожь, тахикардия, аритмии, боли в животе, диарея и редко желудочное кровотечение. Эти побочные эффекты преимущественно встречаются при использовании доз >10 мг/кг/сут. Риск нежелательных эффектов снижается, если терапию начинают с доз 5 мг/кг/сут и дозу постепенно увеличивают до 10 мг/кг/сут. Тяжелая передозировка теofilлина может приводить к смерти. Нежелательные реакции, вызываемые ТФ, **зависят от концентрации препарата в крови**: 15-20 мкг/мл - со стороны ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, диарея; 20-30 мкг/мл - со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, нарушения ритма вплоть до фибрилляции желудочков; 25-30 мкг/мл - со стороны ЦНС: бессонница, тремор рук, двигательное и психическое возбуждение, судороги. В случае развития тяжелого судорожного синдрома возможен летальный исход.

Особенности применения. Дозы пролонгированных ТФ подбираются индивидуально. Так как равновесная концентрация ТФ в крови развивается на 4-е сутки от начала терапии, в этот срок следует оценить эффективность начальной дозы. Назначается ТФ детям с 6 до 9 летнего возраста в дозе 24 мг/кг/сут; с 9 до 12 лет по 20 мг/кг/сут.; детям с 12 до 16 лет по 18 мг/кг/сут. и от 16 лет в дозе 13 мг/кг/сут., но не более 900 мг/сут. В случае недостаточного

эффекта и хорошей переносимости через 3-4 дня дозу ЛС повышают с последующей оценкой через 3 дня после изменения терапии. Возможно применение препаратов ТФ пролонгированного действия на ночь в двойной дозе. Это не приводит к повышению концентрации препарата выше терапевтического уровня. Оптимальным назначением является прием 1/3 дозы утром или в полдень и 2/3 суточной дозы вечером.

Формы выпуска.

Theophylline капсулы с модифицированным высвобождением 100мг.

Theophylline капсулы пролонгированного действия 100мг, 200мг, 300мг, 350мг.

ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Омализумаб (*Omalizumab*).

Препарат представляет собой гуманизированные моноклональные (IgG1-к) антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК.

Место в терапии. Применение анти-IgE (омализумаб) ограничивается пациентами с повышенным уровнем IgE в сыворотке. В настоящее время анти-IgE показаны пациентам с тяжелой аллергической БА, контроль над которой не достигается с помощью ИГК (хотя в разных исследованиях использовали разные дозы конкурирующих препаратов). Об улучшении контроля над БА при применении анти-IgE свидетельствует уменьшение частоты симптомов и обострений, а также снижение потребности в препаратах неотложной помощи. Вероятно, дальнейшие исследования позволят получить дополнительную информацию о применении анти-IgE и в других клинических ситуациях. Результаты нескольких исследований, включавших пациентов с БА в возрасте от 11 до 50 лет, уже получавших ГК (ингаляционные и/или пероральные) и β_2 -агонисты длительного действия, показали, что добавление анти-IgE к текущей терапии является достаточно безопасным.

Фармакокинетика. После п/к введения биодоступность омализумаба составляет 62%, C_{max} достигается в среднем через 7–8 дней. Метаболизируется в печени в ретикулоэндотелиальной системе и эндотелиальных клетках, не на-

капливается в органах и тканях, выводится с желчью, $T_{1/2}$ - 26 дней, при увеличении массы тела вдвое клиренс увеличивался.

Фармакодинамика. Омализумаб, связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором, способствует уменьшению количества FcεRI рецепторов на поверхности базофилов, уменьшению свободного IgE в сыворотке (до 96%) в течение 1 ч после введения препарата и до введения последующих доз. Общий уровень IgE вследствие образования комплекса омализумаб-IgE в сыворотке крови повышался в 5 раз после первой дозы и в течение 1 г после отмены препарата. При применении омализумаба у пациентов отмечалось достоверное уменьшение частоты обострений бронхиальной астмы и снижение потребности в ИГК по сравнению с плацебо.

Показаниями для назначения препарата являются: лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ГК.

Противопоказания. Гиперчувствительность препарату, детский возраст до 6 лет.

С осторожностью необходимо применять при: нарушении функции печени и/или почек; аутоиммунных заболеваниях или заболеваниях, связанных с накоплением иммунных комплексов; повышенном риске развития гельминтных инфекций — если лечение гельминтоза неэффективно, рекомендуется временно прекратить терапию; сахарном диабете; синдроме нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимости фруктозы или дефиците сахарозы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу).

Молекулы IgG проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко. Применение препарата **при беременности и кормлении грудью** возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, следует соблюдать осторожность при назначении препарата кормящим женщинам.

Способ применения и дозы. Препарат вводят п/к в область дельтовидной мышцы или в переднелатеральную область бедра. Дозу и частоту введения

препарата определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг). В зависимости от этих показателей, рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 нед. Оценка эффективности терапии препаратом следует проводить не ранее чем через 12 нед лечения препаратом. Терапия проводится длительно. Отмена препарата приводит к возврату повышенного уровня свободного IgE и развитию соответствующих симптомов. Чтобы установить дозу препарата после прерывания лечения на период менее 1 года, следует ориентироваться на концентрацию IgE в сыворотке крови, установленную до введения начальной дозы. Если лечение прерывалось на 1 год или более, то для установления дозы препарата следует определить общую концентрацию IgE в сыворотке крови повторно. Препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами или растворителями кроме воды для инъекций. Максимальная переносимая доза до настоящего времени не определена. Препарат не применяют для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса.

Побочные действия. Инфекции и инвазии: редко — гельминтные инфекции. Со стороны иммунной системы: редко — анафилактические реакции и другие аллергические состояния. Со стороны нервной системы: часто — головная боль (особенно у детей); иногда — головокружение, сонливость, чувство усталости, парестезии, синкопальные состояния. На фоне применения препарата следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами. Со стороны сосудистой системы: иногда — постуральная гипотензия. Со стороны дыхательной системы: иногда — фарингит, кашель, гриппоподобное состояние, аллергический бронхоспазм; редко — отек гортани. Со стороны ЖКТ: иногда — тошнота, диарея, диспепсические явления, увеличение массы тела. У детей часто — боль в верхнем отделе живота. Со стороны кожи и подкожной клетчатки: иногда — крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация; редко — ангионевротический отек, алопеция. Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, припухлость суставов, отечность рук.

Местные реакции: часто — реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность. При проведении клинических исследований с применением омализумаба у ряда пациентов развилась тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, а также малигнизация (0,5 и 0,18% для препарата и плацебо соответственно).

Ингаляционные и пероральные ГК, ингаляционные β_2 -агонисты, производные лейкотриена, теофиллин и пероральные антигистаминные средства не влияют на безопасность применения омализумаба.

Форма выпуска: *Omalizumab* порошок для раствора для инъекций 150мг во флаконах, порошок для раствора для инъекций 75мг во флаконах в комплекте с растворителем в ампулах 2 мл.

Теоретический материал посвященный клинической фармакологии **противокашлевых препаратов, муколитиков и отхаркивающих, противовирусных лекарственных средств** размещен в ЭУМК по дисциплине «Клиническая фармакология» специальности 1-79 01 02 «Педиатрия», а также в учебнике «Клиническая фармакология» под ред. В.Г. Кукеса (М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013г.); учебном пособии «Клиническая фармакология» Н.С. Парамоновой, О.Ф. Харченко (Минск: Выш. шк., 2012г.).

Самоконтроль усвоения темы:

Решение типовых задач.

1. Укажите наиболее частый побочный эффект ингаляционных глюкокортикоидов:

- кандидоз полости рта;
- недостаточность коры надпочечников;
- синдром Иценко-Кушинга;
- гипергликемия;
- остеопороз.

2. Укажите механизм действия бета-2-агонистов:

стабилизируют мембраны тучных клеток;
вызывают расслабление гладких мышц бронхов;
оказывают влияние на гиперреактивность;
все вышеперечисленное верно.

3. Какие препараты относятся к препаратам для базисной противовоспалительной терапии астмы:

ингаляционные глюкокортикостероиды;
стабилизаторы мембран тучных клеток;
М-холиноблокаторы;
антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
бета-2-агонисты короткого действия.

4. Какие препараты относятся к группе бронхоспазмолитиков

теофиллин;
антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
сальбутамол;
беродуал;
интал.

5. К бронходилаторам, являющимися производными метилксантинов относятся:

беродуал;
сальбутамол;
теофиллин;
монтелукаст;
аминофиллин.

6. При лечении бронхиальной астмы наиболее часто наиболее серьезные побочные эффекты развиваются при длительном применении:

монтелукаста;
ингаляционных глюкокортикостероидов;
пероральных глюкокортикостероидов;
кетотифена;
бета-2-агонистов короткого действия.

7. Для купирования приступа бронхиальной астмы целесообразно использовать:

ингаляционные глюкокортикостероиды;
кромогликат;
ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия;
сальметерол;
формотерол;
системные глюкокортикоиды.

8. Перечислите пролонгированные бета-2-агонисты:

ипратропия бромид;
сальметерол;
сальбутамол;
кленбутерол;
беродуал;
формотерол.

9. Какие бета-2-агонисты имеют более выраженную селективность в отношении бета-2-рецепторов:

фенотерол;
сальбутамол;
изопротеренол;

формотерол;
сальметерол.

10. Назовите М-холинолитические препараты, применяемые при бронхиальной астме у детей:

недокромил натрия;
гистаглобулин;
ипратропия бромид;
флутиказон;
беродуал.

11. Укажите препараты, относящиеся к ингибиторам лейкотриенов для лечения бронхиальной астмы:

глицирам;
этимизол;
зафирлукаст;
кетотифен;
монтелукаст.

12. Какие препараты относятся к топическим стероидам для лечения аллергического ринита:

кромоглициевая кислота;
зафирлукаст;
мометазон;
ипратропия бромид;
флютиказон.

13. Какие ЛС будут являться препаратами выбора для ребенка 8 лет с персистирующей бронхиальной астмой средней степени тяжести для базисной противовоспалительной терапии:

монтелукаст;
сальбутамол;
будесонид+формотерол;
кромоглициевая кислота;
флутиказон+монтелукаст;
преднизолон;
флутиказон.

14. Какие лекарственные средства будут повышать клиренс теофиллина:

кромоглициевая кислота;
пероральные глюкокортикоиды;
фенобарбитал;
рифампицин;
монтелукаст;
амикацин.

15. Какие побочные эффекты будут возникать при длительной неправильной технике ингаляции ИГК:

брадикардия;
кандидоз слизистых;
повышение температуры тела;
замедление роста;
угнетение дыхательного центра;
замедление темпов полового созревания.

16. Назначьте ребенку 1 года лекарственное средство при упорном сухом кашле:

амброксола гидрохлорид;
бутамирата цитрат;
декстрометорфан;

ацетилцистеин;
карбоцистеин.

Ответы к типовым задачам

1. **Ответ.** Кандидоз полости рта, наиболее часто развивающийся местный побочный эффект вследствие снижения местного иммунитета.

2. **Ответ.** Бета-2-агонисты вызывают расслабление гладких мышц бронхов, а также уменьшают гиперреактивность бронхиального дерева.

3. **Ответ.** Для базисной противовоспалительной терапии астмы относятся следующие препараты: ингаляционные глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, антагонисты лейкотриеновых рецепторов

4. **Ответ.** К группе бронхоспазмолитиков относятся теофиллин, сальбутамол, беродуал.

5. **Ответ.** К бронходилаторам, являющимися производными метилксантинов относятся теофиллин, аминофиллин.

6. **Ответ.** При лечении бронхиальной астмы наиболее часто наиболее серьезные побочные эффекты развиваются при длительном применении пероральных глюкокортикостероидов.

7. **Ответ.** Лечение приступа бронхиальной астмы целесообразно начинать с использования ингаляционных бета-2-агонистов короткого действия, возможно использование длительно действующего бета-2-агониста формотерола, оказывающего действие уже через 1-5 мин после ингаляции.

8. **Ответ.** К пролонгированным бета-2-агонистам относятся сальметерол, формотерол, кленбутерол.

9. **Ответ.** Более выраженную селективность в отношении бета-2-рецепторов имеют сальбутамол, сальметерол.

10. **Ответ.** К М-холинолитическим препаратам, применяемых при бронхиальной астме у детей относятся ипратропия бромид и комбинированный

препарат в состав которого входит помимо ипратропия бромида бета-2-агонист короткого действия фенотерол.

11. **Ответ.** К ингибиторам лейкотриенов для лечения бронхиальной астмы относятся зафирлукаст и монтелукаст.

12. **Ответ.** К топическим стероидам для лечения аллергического ринита относятся мометазон, флютиказон.

13. **Ответ:** при персистирующей астме средней степени тяжести предпочтительно назначение в виде монотерапии увеличенных в 2 раза низких суточных доз ИГК, или комбинация низких доз ИГК с бета-2-агонистами длительного действия (флютиказона пропионат/сальметерол с 4 лет, будесонид/формотерол с 6 лет), или комбинация ИГК в низких дозах с антилейкотриеновым препаратом (монтелукаст по 4 мг в 2-4 года, 5 мг в 5-14 лет, 10 мг старше 15 лет 1 раз в сутки).

14. **Ответ:** Индукторы ферментов цитохрома Р 450: рифампицин и фенобарбитал будут уменьшать активную концентрацию теофиллина в крови, терапевтический эффект и увеличивать клиренс препарата.

15. **Ответ:** при длительном несоблюдении техники ингаляции ИГК, либо использовании ИГК в высоких дозах наиболее вероятными побочными эффектами будут кандидоз слизистых, замедление роста и темпов полового созревания.

16. **Ответ:** бутамирата цитрат.

Литература.

Основная

1. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: учеб. Метод. Пособие / М.К. Кевра и др. – Минск: БГМУ, 2009. – 64с.
2. Клиническая фармакология: учеб. пособие / Н.С. Парамонова, О.Ф. Харченко. - Минск: Выш. шк., 2012. - 320 с.: ил.
3. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. В.К. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1052 с.
4. Неотложная медицинская помощь детям на догоспитальном этапе: учеб. – метод. Пособие / В.Ю. Малюгин. И.Э. Бовбель, А.В. Сукало. 2-е изд., доп. и перераб. - Минск: БГМУ, 2007. – 52 с.
5. Фармакология: Учебник. 9-е изд., перераб., доп. и испр. / Харкевич Д.А. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 736 с.: ил.

Дополнительная

6. Василевский, И.В., Скепьян, Е.Н. Использование сингуляра – новая стратегия лечения аллергического ринита / Рецензируемый научно-практический журнал для врачей ARS medica, №3 (39), февраль 2011. С. 159-172.
7. Глюкокортикоидные препараты / Страчунский Л.С., Козлов С.Н. // Клиническая фармакология - врачу. - Смоленск, СГМА, 1997. - 64 с.
8. Доказательная медицина в диагностике и лечении бронхиальной астмы / Цой А.Н., Архипов В.В., Чучалин А.Г. // Новые лекарства и новости фармакотерапии. - Волгоград, 2002. - Т.2 - № 2. - С. 3-8.
9. Жерносек, В.Ф. Бронхиальная астма у детей: Практическое руководство / В.Ф. Жерносек, И.В. Василевский, Т.П. Дюбкова – Мн.: «Полобиг», 1999. – 194с.
10. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Под ред. Чуча-

лина А.Г. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 224с.

11. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. А.Г. Чучалина - М.: Издательство «Атмосфера», 2002. - 272 с.

12. Клиническая фармакология в терапевтической практике: учеб. пособие для студентов 6 курса лечебного факультета медицинских университетов и слушателей системы последипломного образования. 2-е изд., перераб. и доп. / под общей ред. В.М. Пырочкина; И.Р. Ерш [и др.] – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 420 с.

13. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общ. ред. А.Г. Гилмана. ред. Дж. Хардман и Л. Лимберд / Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. - 1648 с.

14. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса. В.К. Лепяхина. В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 976 с.

15. Многоцентровое исследование сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой / Л.М. Огородова, О.С. Кобякова, Ф.И. Петровский, И.В. Смоленов и др. // Качественная клиническая практика. - 2002. - № 2. - С. 18-26.

16. Новый этап комбинированной терапии бронхиальной астмы. Серетид: клиническая эффективность и безопасность / Б.А. Черняк, И.И. Воржева // Аллергология. - 2000. - №1. - С. 32-39.

17. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. – М.: Гэотар – Медиа, 2009. – Т.1. – 1017 с. – (Серия «Национальные руководства»).

18. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. – М.: Гэотар – Медиа, 2009. – Т.2. – 1024 с. – (Серия «Национальные руководства»).

19. Приказ МЗРБ от 08.08.2014 об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей.

20. Принципы клинической фармакологии /Артур Дж. Аткинсон, Даррелл Р. Абертейл, Чарлз Дэниэле, Роберт Л. Жедрик, Сэнфорд П. Марки. Под

общей редакцией Г.Т. Сухих. - М.: практическая медицина, 2013. - 527с.

21. Системы ингаляционной доставки препаратов в дыхательные пути / Огородова Л.М. // Пульмонология.- 1999. - №1. - С. 84-87.
22. Скепьян, Е.Н. Пищевая аллергия и вопросы профилактики: учеб.-метод. пособие / Е.Н. Скепьян, Н.А Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 27с.
23. Скепьян, Н.А. Респираторные заболевания: учеб.- метод. пособие / Н.А Скепьян, Е.Н Скепьян; БелМАПО. – Минск, 2006. – 51с.
24. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового Российского ретроспективного исследования (ФЕДА-2000) / А.Г. Чучалин, И.В. Смоленов, Л.М. Огородова и др. // Пульмонология. Приложение. - 2001. - С.3-20.
25. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. IX. - 2013.
26. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы // Перевод с английского. - Издательский дом «Атмосфера» Москва, 2007. - С.78.
27. Antileucotrienes complement corticosteroids in management of mild to moderate persistent asthma // Drugs and Therapy Perspectives. - 2002. - Vol. 18 - P. 6-8.
28. Bateman E.D., Bousquet J., Brauntein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generatig study // Eur. Respir J. - 2001. - Vol.17. - P. 589-595.14.
29. Drugs for pregnant and lactating women / Carl P. Weiner – 2nd ed., Philadelphia, 2009. 1302 p.

Фрагменты из КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ (приказ МЗРБ № 829 от 08.08.2014г. Исполнители разработчики: Жерносек В.Ф., Василевский И.В., Новикова В.И., Ляликов С.А.)

Аллергический ринит (вызванный пылью растений J30.1, другие сезонные аллергические риниты J30.2, другие аллергические риниты J30.3, аллергический ринит неуточненный J30.4).

Объем терапии.

Устранение причинно-значимого аллергена и создание гипоаллергенного быта, гипоаллергенная диета (по показаниям).

Базисная противовоспалительная терапия:

I ступень терапии (легкий интермиттирующий ринит):

- один из интраназальных антигистаминных препаратов (азеластин, спрей назальный с 6 лет жизни; диметинден/фенилэфрин, капли назальные с 1 года; диметинден/фенилэфрин, спрей назальный с 6 лет),

- один из антигистаминных препаратов на выбор (хифенадин с первых дней жизни, дезлоратадин или цетиризин с 6 мес жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни).

II ступень терапии (среднетяжелый интермиттирующий, легкий персистирующий ринит). При интермиттирующем рините длительность терапии подбирается индивидуально. При персистирующем рините при улучшении в течение 2-4 недель длительность лечения 1 мес., при отсутствии эффекта перейти на ступень вверх.

Один из вариантов терапии на выбор:

- один из интраназальных кортикостероидов (мометазона фуруат с 2 лет, флутиказона пропионат с 4 лет, беклометазон с 6 лет),

- один из интраназальных антигистаминных препаратов (азеластин, спрей назальный с 6 лет жизни; диметинден/фенилэфрин, капли назальные с 1 года; диметинден/фенилэфрин, спрей назальный с 6 лет),

- один из антигистаминных препаратов на выбор (хифенадин с первых дней жизни, дезлоратадин или цетиризин с 6 мес жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни),

- монтелукаст 1 раз в сутки (монтелукаст по 4 мг в 2-4 года, 5 мг в 5-15 лет, 10 мг старше 16 лет 1 раз в сутки),

- кромоглициевая кислота, назальный спрей 2% по 1 дозе – 4 раза в сутки.

III ступень терапии (средне тяжелый персистирующий ринит).

При улучшении в течение 2-4 недель ступень вниз и продолжить лечение в течение 1 мес.

Препараты выбора - один из интраназальных кортикостероидов (мометазона фураат с 2 лет, флутиказона пропионат с 4 лет, беклометазон с 6 лет),

Альтернативные препараты на выбор:

- один из антигистаминных препаратов на выбор (хифенадин с первых дней жизни, дезлоратадин или цетиризин с 6 мес жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни),

- монтелукаст 1 раз в сутки (монтелукаст по 4 мг в 2-4 года, 5 мг в 5-15 лет, 10 мг старше 16 лет 1 раз в сутки),

При отсутствии эффекта:

- увеличить в 2 раза дозу интраназального кортикостероида,

при некупирующихся ринореи, зуде и чихании к топическому стероиду добавить один из антигистаминных препаратов внутрь,

при некупирующейся обструкции носа к топическим стероидам добавить монтелукаст.

Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.

При выявлении причинного аллергена – аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями под наблюдением аллерголога.

Обучение в аллерго-школе.

Дополнительно к терапии **III ступени** (при аллергическом рините среднетяжелом непрерывно рецидивирующем, при выраженном нарушении качества жизни пациента): короткий курс системных стероидов (преднизолон внутрь или парентерально 1-2 мг/кг/сут не более 20 мг в сутки детям до 2 лет и не более 60 мг в сутки детям старше 2 лет жизни в 2 приема 5 дней).

Показания для госпитализации:

1. Сложности дифференциальной диагностики.
2. Среднетяжелое непрерывно рецидивирующее течение.
3. Для проведения аллергенспецифической иммунотерапии в сложных случаях.

Астма (J 45):

Астма аллергическая (с преобладанием аллергического компонента) (J45.0);

Неаллергическая астма (J45.1);

Смешанная астма (J45.8);

Астма неуточненная (J45.9).

Астматический статус (J46).

Клинический протокол построен с учетом последних международных рекомендаций по классификации, диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей (INCOPA, 2012). Стратегия длительной базисной терапии базируется на выделении полностью контролируемой, контролируемой, частично-контролируемой и неконтролируемой астмы и соответствующих ступеней терапии. Оказание неотложной помощи базируется на выделении легкого, среднетяжелого, тяжелого приступа и угрозы остановки дыхания. Классификация бронхиальной астмы, дозирование основных лекарственных средств, включенных в протокол, представлено в таблицах 1, 2, 3, 4, 5.

Клиническая классификация астмы:

I. Форма: IgE-опосредованная, Не-IgE-опосредованная.

II. Фенотип: вирус-индуцированная, аллерген-индуцированная, индуцированная физической нагрузкой, мультитриггерная (смешанная) и неуточненная.

III. Степень тяжести (по клиническим признакам до начала лечения): интермиттирующая, легкая персистирующая, средней тяжести персистирующая, тяжелая персистирующая (таблица 1).

IV. Степень контроля: полностью контролируемая, контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая (таблица 2).

V. Классификация степени тяжести приступов (таблица 3).

Таблица 1 - Степени тяжести бронхиальной астмы по клиническим признакам до начала лечения

Степень тяжести болезни	Критерии диагностики
1	2
Интермиттирующая астма	Симптомы реже 1 раза в неделю. Короткие обострения. Ночные симптомы не чаще 2-х раз в месяц. Объем форсированного выдоха в первую секунду (далее ОФВ1) или пиковая объемная скорость выдоха (далее- ПОСВ) более или равны 80% от должных значений. Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ1 менее 20%.
Легкая	Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день. Обострения мо-

персистирующая астма	гут влиять на физическую активность и сон. Ночные симптомы чаще 2-х раз в месяц, ОФВ1 или ПОСВ более или равны 80% от должных значений. Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ1 в пределах 20-30%.
Среднетяжелая персистирующая астма	Ежедневные симптомы Обострения могут влиять на физическую активность и сон, ночные симптомы чаще 1 раза в неделю. Ежедневный прием β_2 -агонистов короткого действия, ОФВ1 или ПОСВ от 60 до 80% от должных показателей. Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ1 более 30%
Тяжелая персистирующая астма	Ежедневные симптомы. Частые обострения. Частые ночные симптомы. Ограничение физической активности ОФВ1 или ПОСВ менее или равны 60% от должных значений. Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ1 более 30%

Таблица 2 - Степени контроля астмы

Параметр	Уровень контроля астмы			
	Полностью контролируемая	Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет	< 2 в неделю	>2 в неделю	Постоянные
Ночные симптомы/ пробуждения от астмы	Нет	<1 раза в месяц	>1 раза в месяц	Еженедельные
Потребность в средствах неотложной помощи	Нет	< 2 в неделю	>2 в неделю	Ежедневно
Ограничение активности	Нет	Нет	Незначительное	Выраженное
Функция лег-	>80%	>80%	60-80%	<60%

ких – ОФВ1/ ПОСВ (по отношению к должным или персональным лучшим)				
Число обострений за год	0	1	2	>2

Таблица 3 - Градации степени тяжести приступов бронхиальной астмы

Параметры	Тяжесть приступа			
	Легкий	Средней тяжести	Тяжелый	Угроза остановки дыхания
1	2	3	4	5
Одышка	При ходьбе	При разговоре, плаче (он становится тише и короче), возникает затруднение при приеме пищи	«В покое» пациент прекращает принимать пищу	«В покое»
Положение	Может лежать	Предпочитает сидеть	Сидит, наклонясь вперед	
Разговор	Предложениями	Фразами	Словами	Речевой контакт отсутствует
Уровень бодрствования	Может быть возбужден	Обычно возбужден	Обычно возбужден	Заторможенность, спутанность сознания
Частота дыхания*	Увеличена	Увеличена	Частота более 30 в 1 мин	Выраженное тахипное или уменьшена
Участие в дыхании вспомогательной муску-	Обычно отсутствует	Как правило, имеется	Имеется	Парадоксальное дыхание

латуры, западение надключичных ямок				
Свистящие хрипы	Умеренные, часто только при выдохе	Громкие, дистанционные	Обычно громкие, дистанционные	Отсутствуют - «немое легкое»
Частота сердечных сокращений в 1 мин**	Незначительно увеличена	Увеличена	Выраженная тахикардия	Брадикардия
Парадоксальный пульс	Отсутствует	Возможен	Часто имеется	Отсутствует при утомлении дыхательной мускулатуры
ПОСВ после первого введения бронхолитика, (в % от должного или наилучшего индивидуального показателя)	Более 80%	60-80%	Менее 60%	Менее 33%
P_{aO_2} (при дыхании воздухом) (мм рт. ст.)	Определяется по показаниям	Более 60	Менее 60, возможен цианоз	Менее 60, цианоз
P_{aCO_2} , (мм рт. ст.)	Менее 45	Менее 45	Более 45	Более 45
Sat O_2 , % (при дыхании воздухом)	Более 95%	95-91%	Менее 90%	Менее 90%

* частота дыхания у детей в состоянии бодрствования в норме:

Возраст: до 2 мес менее 60 в мин
2-12 мес - менее 50 в мин
1-5 лет - менее 40 в мин
6-8 лет - менее 30 в мин

** частота сердечных сокращений в норме:

Возраст: 2-12 мес - менее 160 в мин

1-2 лет - менее 120 в мин

2-8 лет – менее 110 в мин

Таблица 4 - Эквивалентность доз, кратность назначения, ограничение применения по возрасту ИКС

Международное непатентованное название	Низкая суточная доза* (мкг)	Ограничение применения по возрасту	Кратность ингаляций, раз/сутки
Беклометазона ди-пропионат	100	С 6 лет	2
Будесонид	100	С 2 лет	2
Будесонид (раствор для небулизации)	250	С 6 месяцев	2
Циклесонид	80	С 6 лет	1-2
Флутиказона про-пионат	100	С 1 года	2

Средняя доза = низкая доза, мкг x 2, высокая доза = низкая доза, мкг x 2.

Таблица 5 - Дозирование бронхолитиков для небулайзерной терапии

Международное непатентованное название	Форма выпуска	Ограничение применения по возрасту	Разовая доза
Фенотерол	Раствор для ингаляций 0,1% во флаконах, 20 мл (20 капель = 1мл, 1 капля = 50 мкг)	С первого года жизни	Дети до 6 лет (менее 22 кг) - 1 капля/год жизни, дети 6-14 лет - 5-30 капель в зависимости от тяжести приступа, дети старше 14 лет - 10-40 капель в зависимости от тяжести приступа астмы.
Комбинация фенотерола/ипратропия бромида	Раствор для ингаляций (0,5мг+0,25мг)/1мл во флаконах, 20мл (20 капель =1 мл)	С 6 лет жизни	Дети 6-12 лет - 10-40 капль в зависимости от тяжести приступа, дети старше 12 лет - 10-50 капль в зависимости от тяжести приступа.

Объем обязательных исследований при первичной диагностике бронхиальной астмы:

1. Общий анализ крови
2. Спирография (по показаниям бронхопровокационные или бронходилатационные тесты)
3. Обзорная рентгенограмма грудной клетки
4. Консультация аллерголога для уточнения фенотипа астмы с аллергологическим обследованием в условиях аллергологического кабинета методом кожных аллергологических проб
5. Определение аллергенспецифических IgE-антител при отрицательных кожных пробах*.

Объем дополнительных исследований по показаниям при первичной диагностике бронхиальной астмы:

1. Консультация ЛОР-врача
 2. Исследование пота на уровни натрия и хлоридов
 3. Рентгеноскопия верхних отделов пищеварительного тракта с водно-сифонной пробой
 4. ЭКГ
 5. УЗИ сердца
 6. Компьютерная томография органов грудной клетки
 7. Иммунограмма при вирус-индуцированной и мультиатриггерной астме (уровень иммуноглобулинов, комплемента, фагоцитарная активность нейтрофилов, общее количество и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов)*
 8. Реакция аллергенспецифического повреждения лейкоцитов*
 9. Реакция дегрануляции тучных клеток с лекарственными аллергенами*
 10. Реакция выброса миелопероксидазы с аллергенами*.
- Назначается по показаниям в специализированных отделениях и на специализированных приемах

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы:

Ступень терапии**	Объем терапии
Ступень 0 (полностью контролируемая астма, контролируемая астма)	Создание гипоаллергенного быта. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пылевым аллергенам. Базисная терапия не показана. При астме физического усилия - перед физической нагрузкой одно-

	<p>кратный прием монтелукаста (2-4 года - 4 мг, 5-15 лет - 5 мг, старше 16 лет - 10 мг) или ингаляция 1-2 доз из ДАИ сальбутамола (100 мкг/доза) или фенотерола (100 мкг/доза).</p> <p>При атопической аллерген-индуцированной астме - аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>Обучение в астма-школе.</p>
<p>Ступень 1 (начальная терапия большинства случаев частично-контролируемой и неконтролируемой астмы)</p>	<p>Создание гипоаллергенного быта.</p> <p>Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пылевым аллергенам.</p> <p>Стартовая базисная терапия (один из вариантов):</p> <p>Один из ИКС в низкой дозе с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида.</p> <p>Монтелукаст (2-4 года 4 мг, 5-15 лет 5 мг, старше 16 лет 10 мг 1 раз в сутки).</p> <p>Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>При атопической аллерген-индуцированной астме - аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>Обучение в астма-школе.</p>
<p>Ступень 2 (при неэффективности в течение 1 месяца терапии 1 ступени или как начальная терапия в случаях длительного неконтролируемого те-</p>	<p>Создание гипоаллергенного быта.</p> <p>Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пылевым аллергенам.</p> <p>Стартовая базисная терапия (один из вариантов):</p> <p>Один из ингаляционных кортикостероидов в средних дозах с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида.</p> <p>Комбинированная терапия (на выбор с учетом возраста и переноси-</p>

<p>чения без базисной терапии)</p>	<p>мости):</p> <p>фиксированная комбинация одного из ингаляционных кортикостероидов в низких дозах по ИКС с бета-2- агонистами длительного действия: флутиказона пропионат/сальметерол с 4 лет или будесонид/формотерол с 6 лет,</p> <p>комбинация одного из ИКС в низких дозах (ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида) с монтелукастом (2-4 года 4 мг, 5-15 лет 5 мг, старше 16 лет 10 мг 1 раз в сутки).</p> <p>Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>При атопической аллерген-индуцированной астме аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>Обучение в астма-школе.</p>
<p>Степень 3-4 (при неэффективности в течение 1 месяца терапии 2 ступени)</p>	<p>Создание гипоаллергенного быта.</p> <p>Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пылевым аллергенам.</p> <p>Стартовая базисная терапия (один из вариантов):</p> <p>Один из ИКС в высоких дозах с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида.</p> <p>Комбинированная терапия (на выбор с учетом возраста и переносимости):</p> <p>фиксированная комбинация ингаляционного кортико-стероида в средних или высоких дозах по ИКС с бета- 2-агонистами длительного действия: флутиказона пропионат/сальметерол с 4 лет или будесонид/формотерол с 6 лет,</p> <p>комбинация ингаляционного кортикостероида в средних (третья ступень) или высоких дозах (четвертая ступень) (ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида) с монтелукастом (2-4 года 4 мг, 5-15 лет 5 мг, старше 16 лет 10</p>

	<p>мг 1 раз в сутки), при доказанной IgE-опосредованной астме, которая не контролируется медикаментами, у детей старше 6 лет моноклональное гуманизованное антитело к иммуноглобулину класса E (IgE) по схеме*.</p> <p>Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>При атопической аллерген-индуцированной астме аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>Обучение в астма-школе</p>
<p>Ступень 5 (при неэффективности в течение 1 месяца терапии 3-4 ступени)</p>	<p>Создание гипоаллергенного быта.</p> <p>Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пылевым аллергенам.</p> <p>При отсутствии контроля болезни максимальными дозами ингаляционных кортикостероидов в сочетании с дополнительными лекарственными средствами - системные глюкокортикостероиды перорально (преднизолон 0,5 мг/кг, как правило, не более 15-20 мг/сутки) коротким курсом.</p> <p>При доказанной IgE-опосредованной астме, которая не контролируется медикаментами, у детей старше 6 лет моноклональное гуманизованное антитело к иммуноглобулину класса E (IgE) по схеме*.</p> <p>Ситуационно: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>Обучение в астма-школе</p>

* Назначается по показаниям в специализированных отделениях (койках)

** Оценка эффективности терапии на каждой из ступеней терапии проводится в течение 1 месяца. При частично контролируемой и неконтролируемой астме пациенту назначается лечение более высокой ступени, при полном и хорошем контроле лечение проводится 3 месяца. При контроле болезни в течение 3 месяцев объем лечения постепенно снижается 1

раз в три месяца: при лечении ИКС разово доза уменьшается не более 50%, при комбинированной терапии ИКС с дополнительными медикаментами вначале 1 раз в 3 месяца не более чем на 50% за шаг уменьшается доза кортикоостероида, при достижении низких доз комбинированное лечение отменяется. Низкие дозы ИКС считаются поддерживающими. При достижении низких доз ИКС назначается поддерживающая терапия в режиме ингаляции 1 раз в сутки в течение 1 года. Можно подбирать индивидуальную поддерживающую дозу. При утере контроля болезни пациента возвращают на предшествующий объем терапии с повторной попыткой снижения интенсивности лечения через 3 месяца. При лечении антилейкотриеновыми препаратами (например, монтелукаст) лечебная и поддерживающая дозы не отличаются.

Оказание помощи при приступе бронхиальной астмы:

Тяжесть приступа	Объем помощи
Легкий приступ	<p>Доступ свежего воздуха.</p> <p>Ингаляция 1-2 доз (β_2-агониста короткого действия из- ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза) или фенотерол (100 мкг/доза) или комбинации фенотерола/ипратропия бромида (50/20мкг/доза).</p> <p>При сохранении бронхоспазма повторить ингаляцию до трех раз в течение первого часа каждые 20 мин. Альтернатива - ингаляция раствора (β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромида (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер.</p> <p>При достижении ПОСВ 80% и более от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет.</p> <p>Можно продолжить применение β_2-агониста каждые 4-6 часов в течение 24-48 часов.</p>
Среднетяжелый приступ	<p>Аэрация помещения/ кислородотерапия любым доступным методом.</p> <p>Ингаляция от 2 до 6 доз (β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромида (50/20мкг/доза) до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа. Альтернатива - ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромида (500мкг+200мкг/мл) через</p>

	<p>небулайзер до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа.</p> <p>При достижении ПОСВ 80% и более от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет.</p> <p>Можно продолжить применение (β_2-агониста каждые 4-6 часа в течение 24-48 часов.</p> <p>Если при терапии бронхолитиками в течение часа ПОСВ не достигает 80% должных величин назначить глюкокортикоиды.</p> <p>Например, небулизация через компрессорный небулайзер через мундштук (маску) суспензии пульмикорта 250-500 мкг на ингаляцию, затем 2 раза в день 3-5 дней, или преднизолон внутрь или парентерально 1-2 мг/кг/сутки не более 20 мг в сутки у детей в возрасте до 2 лет и не более 60 мг в сутки у детей старше 2 лет на 2 введения в течение 3-5 дней до купирования симптомов.</p> <p>После введения системного глюкокортикоида повторить ингаляцию бронхолитика, при небулизации суспензией будесонида сочетать с небулизацией бронхолитика.</p> <p>При достижении ПОСВ 80% и более от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет. Можно продолжить применение (β_2-агониста каждые 4-6 часа в течение 24-48 часов.</p> <p>При нарастании тяжести приступа в течение часа или неэффективности комбинированной терапии - госпитализация.</p>
<p>Тяжелый приступ/ угроза остановки дыхания</p>	<p>Кислородотерапия любым доступным методом.</p> <p>Повторные каждые 20 минут в течение первого часа ингаляции от 2 до 10 доз (β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком. Альтернатива - ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа.</p> <p>Введение стероида на выбор:</p> <ul style="list-style-type: none"> - преднизолон внутривенно 2 мг/кг, а при угрозе остановки дыхания 6-8 мг/кг, после чего повторить ингаляцию 2 доз β_2-агониста короткого дей-

	<p>ствия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком (альтернатива - ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер), - разовая небулизация вместе с бронхолитиком через компрессорный небулайзер суспензии будесонида в дозе 500 мкг.</p> <p>В отсутствие эффекта от глюкокортикоида и повторной ингаляции бронхолитика введение 2,4% раствора аминофиллина через внутривенный дозатор 5 мг/кг массы тела за 30 минут, затем со скоростью 0,6 -1 мг/кг массы/ час.</p> <p>Параллельно внутривенному введению аминофиллина ингаляции 1-2 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком (альтернатива - ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер) каждые 3-4 часа, введение преднизолона 1-2 мг/кг каждые 4-6 часов.</p> <p>Инфузионная терапия под контролем гематокрита в режиме гемодюляции (0,9% раствор хлорида натрия) (10-20 мл/кг массы/сут).</p> <p>При отсутствии эффекта перевод в отделение или палату интенсивной терапии для решения вопросы о целесообразности ИВЛ, поднаркозной санации бронхиального дерева, внутривенного титрования адреномиметика.</p> <p>После купирования симптомов продолжить терапию ингаляционными бронхолитиками каждые 4-6 часов, лечение глюкокортикоидами: ИКС (небулизация пульмикорта по 500 мкг 2 раза в сутки) или системные (преднизолон внутрь или парентерально 1-2 мг/кг/сутки не более 20 мг в сутки у детей до 2 лет и не более 60 мг в сутки у детей старше 2 лет на 2 введения в течение 3-5 дней).</p>
--	--

Приборы для доставки ингаляционных препаратов первого выбора: от 0 до 5 лет - дозирующий аэрозольный ингалятор со спейсером и маской, старше 5 лет - выбор из сле-

дующих приспособлений: дозирующий аэрозольный ингалятор со спейсером и мундштуком, дозирующий порошковый ингалятор (полость рта промывается или полоскается после ингаляции ингаляционного кортикостероида), активируемый вдохом дозирующий аэрозольный ингалятор (в зависимости от способности пациента его применять, предпочтений). Небулайзер - второй выбор в любом возрасте.

Показания для госпитализации:

1. Трудности дифференциальной диагностики на амбулаторном этапе.
2. Среднетяжелый приступ в отсутствии эффекта терапии в течение часа.
3. Тяжелый приступ или угроза остановки дыхания.
4. Некупирующееся обострение.
5. Подбор индивидуальной схемы аллергенспецифической иммунотерапии.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Тема занятия	3
Мотивационная характеристика темы	3
Цель занятия	4
Задачи занятия	4
Требования к исходному уровню знаний	6
Контрольные вопросы из смежных дисциплин	8
Контрольные вопросы по теме занятия	8
Задания для самостоятельной работы студента	10
Учебный материал	10
Лекарственные средства, используемые в качестве базис- ной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы	10
Ингаляционные глюкокортикоиды	11
Комбинированные препараты, содержащие ингаляцион- ные длительно действующие β_2 -агонисты и глюкокорти- коиды	24
Блокаторы лейкотриеновых рецепторов	28
Стабилизаторы мембран тучных клеток	31
Метилксантины	36
Препараты моноклональных антител	42
Самоконтроль усвоения темы. Решение типовых задач	45
Ответы к типовым задачам	50
Литература	50
Приложение	55

Учебное издание

Скепьян Елена Николаевна

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А.В. Хапалюк
Редактор
Компьютерная верстка

Подписано в печать _____. 84/16. Бумага писчая «□Формат 60 _____».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____. Тираж _____ экз. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ №
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск. 25