Волгоградская медицинская академия.

*РЕФЕРАТ*

ПАТОГЕНТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

Выполнил студент 5-ой группы III курса лечебного

факультета

Гонжал С.О.

Волгоград 2005.

Бронхообструктивный синдром — состояние характеризующееся приступами экспираторной одышки (пароксизмы экспираторного диспноэ) вследствие бронхоспазма, нарушения бронхиальной проходимости и гиперсекреции бронхиальных же­лез. Являясь основным выражением бронхиальной астмы (БА) бронхообструктивный синдром может возникать при патологических состояниях бронхо-легочного аппарата, а также некоторых внелегочных заболеваниях. Этиологически правильная и своевре­менная диагностика в ряде случаев позволяет изле­чить больного от этого тяжелого страдания. В 2/3 случаев бронхообструктивного синдрома является БА.

А.Д.Адо и П.К.Булатов (1969) предлагали счи­тать основным патогенетическим механизмом БАнарушения в иммунокомпетентной системе, что предпологает обязательное участие аллергических механизмов в патогенезе заболевания. В этой связи выделяют две формы БА:

* инфекционнозависиму
* атопическую (неинфекционную)

Эта классификация используется и в настоящее время.

В некоторых случаях типичные для БА клинические проявления формируются без участия иммунологической стадии в развитии болезни (так называемые ложные аллергические реакции), а в клинической картине преобладают явления гиперреактивности дыхательных путей, а также хроническом продуктивного воспаления.

Роль гипсрреактивности бронхов в формировании обструктивного синдрома получает все большее подтверждение, хотя и не все механизмы гипсрреактивности еще известны. Вероятно, у части больных изменения реактивности бронхов формируются первично на основе врожденных или приобретенных биологических дефектов.

Можно предположить наличие общих, характерных для многих эффекторных клеток, дефектов и ряд особенных дефектов, связанных с нарушением отдельных функций клеток и органов. К общим де­фектам, вероятно, относятся дефекты мембран и неполноценность рецепторного аппарата клеток-мишеней и эффекторных клеток органов дыхания, что ведет к дисбалансу регулирующих систем кле­ток, изменению реактивности эффекторных клеток и клеток-мишеней бронхов и легких. Эти дефекты лежат в основе бронхоспазма, гиперсекреции слизи, дискринии и отека слизистой оболочки бронха.

К особенным дефектам, связанным с наруше­нием отдельных функций клеток и органов, отно­сятся изменения иммунокомпетентной системы, клеток, обеспечивающих мукоцилиарный клиренс, местную защиту бронхов и легких и т.д.

Формирование, прогрессирование и клиничес­кое проявление в виде бронхиальной астмы биоло­гических дефектов происходят под влиянием факто­ров внешней среды, которые объединяются в пять групп: инфекционные агенты, неинфекционные ал­лергены, механические и химические раздражители, физические и метеорологические факторы, нервно-психические стрессовые воздействия.

Таким образом, хотя две основные формы БА наиболее распространены, ими далеко не исчерпы­вается клиническое разнообразие проявлений этого заболевания. Многие исследователи выделяют еще два самостоятельных ее варианта:

* астму, вызыва­емую физической нагрузкой;
* астму, провоцируемую нестероидными противовоспалительными средства­ми.

У определенной группы больных физическая нагрузка является единственной или основной при­чиной астматических приступов. Особенность этого варианта БА в том, что астматические приступы возникают не во время физической нагрузки, а сра­зу после окончания нагрузки или в течение ближай­ших 10 мин. Существует точка зрения, что ведущим в формировании бронхоспазма является раздраже­ние эффекторных окончаний блуждающего нерва, связанное, возможно, с охлаждением и высыханием слизистой оболочки бронхов во время гипервентиляции.

Сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и придаточных пазух и непереносимости нсстероидных противовоспалительных препаратов получило название астматической триады, или "аспириновой" астмы. Природа лекарственной непереносимости при астматической триаде остается не вполне ясной. В настоящее время все большее признание получает теория, согласно которой бронхоконстрикция обусловлена торможением или извращением синтеза простагландинов и лейкотриенов (LT) не­стероидными противовоспалительными препаратами.

Изучение патогенеза БА на клеточном и субкле­точном уровнях привело к открытию *a-* и *B-*адренсргических рецепторов в мембране гладкомышечных клеток бронхов, а также М-холинергических рецеп­торов, функционально связанных с системой гуанилатциклазы – циклический гуанозин-3,5-монофосфат (цГМФ). Воздействие на *a-* адренсргические рецепторы вызывает слабое сокращение мышц бронхов, на *B-*адренсргические рецепторы - расслабление мышц бронхов, на М-холинергические рецеп­торы - сокращение мышц бронхов и повышение сереции бронхов. Действие ацетилхолина на бронхи яв­ляется суммарным эффектом, который начинается с раздражения нервных холинорецепторов слизистой оболочки бронхов со стимуляцией рефлекторного ответа гладкой мускулатуры. Процесс продолжается как непосредственное раздражение этим медиатором­ М-холинорецепторов гладкой мускулатуры бронхов.

Предполагают, что в основе патогенеза БА ле­жит угнетение (блокада) *B*-адренергических рецеп­торов, находящихся во взаимодействии с аденилатциклазой, что приводит к бронхоспазму как основ­ному проявлению данного заболевания. Изменения функционального состояния *B-*адренорецепторов выражаются в нарушениях чувствительности этих рецепторов к катехоламинам, уменьшении количе­ства рецепторов на клетках-эффекторах, "превраще­нии" *B-*адренорецепторов в *a*-адренорецепторы, из­менении активности процессов взаимодействия *B-*адренорецепторов с аденилатциклазой клеточных мембран, уменьшении концентрации аденилатциклазы в клетках-эффекторах. Предполагают наличие конституционального наследственного дефекта структуры и функции *B-*адренорецепторов.

Однако у большинства больных не удается дока­зать наследственную недостаточность функций *B-*адренорецепторов. Более того, различные аллергены резко увеличивают возбудимость и чувствительность М-холинорецепторов слизистой бронхов к различным раздражителям. Хорошо известно, что применение *B-*стимуляторов далеко не всегда и не всех больных дает положительный терапевтическия эффект. В некоторых случаях БА можно говорить о преобладающем влиянии нарушений М-холинергических механизмов в патогенезе этого заболевания.

В последнее время исследователи вновь обрати­лись к изучению рефлекторных механизмов обструкции бронхов при БА и рефлексам, вызывающим данный процесс. Роль блуждающего нерва и холинергических процессов в реализации рефлекторных механизмов обструкции бронхов, возникающей от физической нагрузки, смеха, кашля, вды­хания холодного воздуха или раздражающих газов, химических соединений и пыли, получила подтвер­ждение во многих исследованиях, что позволяет не­которым авторам выдвигать концепцию о неиммунологических механизмах развития БА.

Но основным патогенетическим механизмом БА в настоящее время все-таки считают нарушения в иммунокомпетентной системе, и обязательное участие аллергических механизмов в патогенезе заболевания. Т.е., иными словами, БА – проявление аллергической реакции.

Выделяют три стадии в патогенезе БА:

1. иммунопатологическая
2. патохимическая
3. патофи­зиологическая

В первой стадии патогенеза антигены вступают во взаимодействие с иммунокомпетентными клетка­ми (Т- и В-лимфоцитами) в слизистой бронхиол или подслизистом слое их стенки. Т-эффекторы — это сенсибилизированные лимфоциты (киллеры), которые участвуют в реализации аллергической ре­акции замедленного типа и осуществляют цитотоксическое действие на клетки-мишени иммунопатологическото процесса.

В-лимфоциты в процессе созревания превраща­ются в плазматические клетки, интенсивно проду­цирующие антитела пяти классов: IgG, IgM, IgA, IgE, IgD. При сенсибилизации некоторыми ингаля­ционными аллергенами (домашняя пыль, споры грибов) нарушение бронхиальной проходимости может быть вызвано увеличением количества иммуноглобулинов класса IgE, а также IgG и IgM.

IgE взаимодействует со специфическими рецеп­торами на поверхности тучных клеток слизистой оболочки бронхов и циркулирующих базофилов. При повторном контакте с антигеном происходит его связывание с двумя рядом расположенными мо­лекулами IgE на поверхности тучных клеток дыха­тельных путей. Агрегация мембранных IgE-рецепторов и есть тот пусковой механизм активации тучных клеток, обусловливающий экзоцитоз и выработку различных медиаторов гиперчувствительности не­медленного типа.

Вторая фаза патогенеза отражает патохимическую стадию аллергического процесса. Для этой ста­дии характерна активация первичных (тучной клетки, базофилы) и вторичных эффекторных клеток (эозинофилы, тромбоциты). Возбуждение первичных эффекторных клеток при бронхиальной астме, в частности, тучной клетки приводит к освобождению из них целого ряда медиаторов, вызывающих не­медленную или отсроченную бронхоконстрикцию, и воспаление. Гистамин вызывает бронхоконстрик­цию, снимающуюся *B*-стимуляторами; повышение сосудистой проницаемости, стимуляцию секреции мукозы, ирритацию бронхов.

*Значения активации первичных и вторичных эффекторных клеток при БА.*

Моментальный спазм (обратим *B*-агонистами

Тучная клетка

гистамин

Фаза медленного освобождения (не обратим *B*-агонистами)

LTC4

LTD4

LTE4

PgD2

Хематаксис-факторы: LTB4, ECF, NCF, PgD2

Подострая и хроническая воспалительная фаза

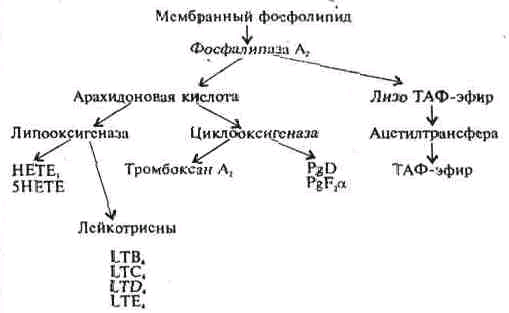
нейтрофил

эозинофил

моноцит

Важное значение придается лейкотриенам (LTB4, LTC4, LTD4, LTE4) и простагландину D2, тромбоцит-активирующему фактору, образующихся из арахидовой кислоты и мембран­ных фосфолипидов. Бронхоконстрикция, определя­ющаяся LTC4, LTD4, LTE4, PgD2 не снимается бе­та-стимуляторами, кроме того они вызывают повы­шение сосудистой проницаемости и стимулируют образование мукозы. Лейкотриен В4, и PgD2 обла­дает свойствами стимулировать хемотаксис и вызы­вают хемокинезис нейтрофилов, а тромбоцит-активирующий фактор, наряду с хемотаксисом нейтро­филов, и макрофагов.

*Схема образования лейкотриенов, простагландинов и тромбоцит-активируюшего фактора*



Примечание: НЕТЕ — гидроокситетраенопая кислота;

LT — лейкотриены;

ТАФ — тромбоцитактивирующий фактор.

Третьей группой факторов, определяющих при­ток к бронхам форменных элементов крови и хро­ническое воспаление, является хемотаксические факторы нейтрофилов и эозинофилов, освобожда­ющихся при возбуждении из тучной клетки.

Выброс из вторичных эффекторных клеток (нейтрофилов, эозинофилов, активированных тром­боцитов, моноцитов-макрофагов) нейтральных протеаз, лизозимов, LTB4, LTC4, 5НЕТЕ, пероксидаз, различных энзимов и медиаторов, серотонина и тромбоцит-активирующего фактора вызывают по­вреждения эпителия бронхов и других клеток и тка­ней, хемотаксис клеток воспаления, повышение со­судистой проницаемости, гиперреактивность брон­хов, вазоконстрикцию и ряд других патофизиологи­ческих феноменов.

Возбуждение эффекторных клеток, иммунологические механизмы определяют гиперрееактисность бронхов и хроническое воспаление, лежащие в ос­нове бронхиальной астмы.

Процесс секреции требует энергетического обеспечения. Поэтому при блокаде энергообразова­ния прекращается и выброс медиаторов. Централь­ным звеном регуляторных внутриклеточных меха­низмов является концентрация циклических нуклеотидов — циклического аденозин-монофосфата (цАМФ) и цГМФ — их соотношение.

Лечебное действие целого ряда лекарственных препаратов в конечном счете определяется через из­менение концентраций этих нуклеотидов. *B*-адренергические рецепторы связаны с ферментом аденилатшиклазой, под влиянием которой из АТФ образу­ется цАМФ, закрывающий кальциевый канал в мембране и тем самым тормозящий поступление Са++ в клетку, либо даже способствующий его вы­ведению. Циклический АМФ гидролизуется фосфодиэстеразой с образованием неактивного продукта, идущего снова на синтез АТФ.

*Влияние увеличения внутриклеточной концентрации циклических нуклеотидов на некоторые физиологические процессы*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид клеток | Увеличение концентрации | | |
| цАМФ | цГМФ | |
| Гладкие мышцы бронхов | Расслабление | Сокращение | |
| Высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов | Угнетение | Активация | |
| Выделение лизосомальных ферментов из нейтрофилов во время фагоцитоза | Тоже | Тоже | |
| Агрегация тромбоцитов и высвобождение гистамина и серотонина из тромбоцитов | То же | То же | |
| Синтез антител В-лимфоцитами | То же | То же |
| Цитотоксическое действие Т-лимфоцитов | Ослабление | Усиление |

Холинергические рецепторы связаны с гуанилатциклазой и ее активация приводит к образова­нию цГМФ. Последний стимулирует поступления кальция в клетку, т.е. его эффект противоположен эффекту цАМФ. Гидролиз цГМФ осуществляется его специфической фосфодиэстеразой. Роль каль­ция сводится к активации протеинкиназ и фосфорилированию белков. Таким образом, концентра­ции обоих нуклеотидов определяют функциональ­ную активность клеток.

Показано, что в тесной связи с циклазной си­стемой находятся простагладины (Pg). При БА луч­ше изучена роль группы Е. Установлено, что Pg-группы Е, аналогично катехоламинам при актива­ции *B*-адренергических рецепторов, увеличивают количество внутриклеточного цАМФ и тем самым расслабление гладкомышечных волокон, торможе­ние высвобождения из базофилов и тучных клеток гистамина, серотонина, медленно действующей суб­станции анафилаксии. Противоположное действие оказывают Pg группы *F2a —* вызывают сокращение гладкой мускулатуры, в том числе и бронхов.

Выделение биологически активных веществ усу­губляет развитие паталогического процесса. Гистамин, например, кроме действия на сердце (тахикар­дия, положительное инотропное действие), сосуды (расширение капиляров), кишки (усиленная пери­стальтика, спазм), вызывает сокращение матки, усиливает секрецию слизи. Гистамин вызывает спазм бронхиол и сосудов, альвеолярную гипоксию и гипертензию в малом круге кровообращения, т.е. то, что характерно для прекапиллярной (альвеолярно-гипоксический вариант) формы дыхательной не­достаточности.

В третьей стадии патогенеза БА образуется очаг воспалительный инфильтрация в слизистой или подслизистом слое стенки бронхиол. В очаги воспа­ления мигрируют клеточные элементы (эозинофилы, лимфоциты и т.д.) при непосредственном уча­стии хемотаксических факторов. Воспалительные инфильтраты сами по себе нарушают проходимость бронхов. В легких образуются обтурационные ате­лектазы, обтурационная эмфизема. Очаги аллерги­ческого воспаления становятся источниками реф­лексов в таком богатом рецепторами органе как лег­кие.

Этиотропное лечение

Самым эффективным методом этиологического лечения атопической БА являются мероприятия по прекращению контакта больного с аллергенами, провоцирующими клинические проявления заболе­вания (элиминация аллергена): смена профессии, квартиры, климата, ликвидация цветов, аквариумов, старых перин, подушек и т.д. При инфекционнозависимой БА — устранение очагов инфекции (кон­сервативным или оперативным методом), проведе­ние антибактериальной терапии (с учетом клини­ческих проявлений активности бронхолегочной ин­фекции и результатов бактериологического исследо­вания мокроты, содержимого бронхов и определе­ния чувствительности к антибиотикам), бронхоско­пическая санация.

При невозможности или неэффективности этиотропной терапии рекомендуется проведение пато­генетического лечения.

Патогенетическая терапия.

Патогенетическая терапия строится таким образом, чтобы выделить главное патогенетическое звено у данного больного (воспаление, аллергия, иммунопатология, функциональные нарушения нервной системы, глюкокортикоидная недостаточность коры надпочечников и т.д.)

**Средства, влияющие на иммунопатологическую стадию.**

Одним из видов специфической иммунотерапии, проводимой в период ремиссии, является метод специфической гипосенсибилизации, который заключается в повышении иммунологической толерантности организма к экзоаллергенам путем выработки блокирующих антител, вступающих в реакцию с антигеном. Существуют различные методы гипосенсибилизации – ингаляционный, внутрикожный, подкожный и пероральный.

Специфическая терапия инфекционной формы БА в последние годы, вследствие изменения взглядов на связь инфекции и астмы, находит много противников. Тем не менее бактериальные препараты, предназначенные для диагностики и лечения бронхиальной астмы, до настоящего времени производятся как в нашей стране, так и за рубежом. Эти препараты применяют в двух вариантах лечебных схем: - длительном – с предварительным подбором лечебных смесей и учетом результатов кожного тестирования и – более кратковременном (до 6 месяцев) – с так называемыми Stock- бактериальными вакцинами – готовыми смесями, содержащими виды бактерий, обычно высеиваемых из мокроты больного БА.

В клинике и эксперименте интенсивно исследуется влияние *левамизола* на иммунологическую стадию БА. Установлено, что он потенцирует и восстанавливает иммунный ответ.

Выраженное действие на клеточные иммунные механизмы оказывают гормоны тимуса. Они стимулируют созревание претимоцитов, усиливают функции Т-лимфоцитов и увеличивают активность посттимических Т-клеток. Лечебный эффект от применения этих гормонов возможен в случаях недостаточности активности Т-супрессоров и связанного с этим растормаживания В- системы в усилением продукции антител.

В последние годы появились сообщения о положительных результатах, полученных при удалении иммунных комплексов сорбционными методами (гемосорбции, иммуносорбция, плазмосорбция).

**Средства, влияющие на патохимическую стадию**.

Действие препаратов этой группы основано на подавлении высвобождения медиаторов.

1. цАМФ – активные: - теофиллин, *B*-адренергические средства, - простагландины.
2. Кортикостероиды.
3. Диэтилкарбамазин.
4. Дифторофосфат, цитохалазин, колхицин, вещества, образующие хелаты кальция.
5. Динатрий хромогликат и недокромил.
6. Кетотифен и др.

Из-за токсических побочных эффектов невозможно применение с этой целью соединений групп 3 и 4.

Противоаллергические средвтва.

*Натрия хромогликат (интал, ломудал, кромолин)*.

Не является бронходилататром, антигистаминным или стероидоподобным препаратом.

Интал угнетает активность фосфодиэстеразы тучных клеток, что ведет к накоплению в них цАМФ. Возможно, что в связи с этим стабилизируется мембрана тучных клеток и блокируется поступление в них Са++ или даже стимулируется его выведение. Вследствие этого блокируется преимущественно высвобождение гистамина и в меньшей степени лейкотриенов. Механизм действий интала обуславливает применение его только в качестве средства профилактики бронхоспазма.

Клинико-фармакологическая характеристика интала.

-Применяется только профилактически.

-Лучшие результаты дает при сезонной аллергической астме.

-Некоторое улучшение наблюдается у больных круглогодичной бронхиальной астмой.

-Предупреждает астму физического усилия.

-Дает возможность уменьшить стероидную зависимость.

-Отсутствует видимое уменьшение эффективности со временем.

Для достижения эффекта требуется от 2 до 4 нед. Длительность действия препарата около 5 ч.

*Недокромил натрия (тайлед).*

Механизм действия связан с блокадой активации и высвобождения из первичных и вторичных эффекторных клеток гистамина, лейкотриенов, хемотаксических факторов, тромбоцит-активирующего фактора, различных ферментов, белков, медиаторов и иммуноглобулинов.

Фармакокинетика. После ингаляции около 90% препарата оседает в трахее и крупных бронхах, около 3% всасывается в ЖКТ. Концентрация препарата в плазме крови достигает максимума через несколько минут, Т ½ 90 мин. Препарат не кумулируется, выделяется почками. Применяют для профилактики при всех видах астмы.

*Кетотифен (задитен).*

Пероральный антиаллергический препарат. Препятствует дегрануляции тучных клеток, бозофилов и нейтрофилов, ингибирует действие медиаторов аллергического воспаления, обладает слабыми антигистаминными свойствами, оказывает прямое спазмолитическое действие на стенки бронхов.

Дейстие кетотифена наиболее выражено при атопической форме БА, но препарат эффективен и при инфекционно- зависимой ее форме. Максимальный эффект при применении кетотифена проявляется через несколько недель от начала терапии. Побочное действие слабо выражено.

Стероидные противовоспалительные средства.

Глюкокортикоиды (ГК).

Основные механизмы действия:

* торможение синтеза или высвобождение медиаторов воспаления, с том числе Pg;
* потенцирование эффекта катехоламинов за счет увеличения количества и / или эффективности цАМФ;
* торможение М-холинергической стимуляции за счет снижения количества и / или эффективности цГМФ;
* прямое действие на гладкие мышцы бронхов.

В крови ГК циркулируют в свободном и связанном состоянии. Связываются они специфическим белком плазмы – транскортином. Биологически активны только свободные ГК. Циркулирующие стероиды обычно быстро инактивируются в печени, где путем коньюгации с глюкуроновой и серной кислотами, и выделяются с мочой.

Основным правилом кортикостероидной терапии является назначение с самого начала адекватных тяжести заболевания высоких доз препарата в последующим снижением дозы.

В зависимости от длительности вызываемого ГК гипоталамо-гипофизарное торможения их делят на стероиды быстрого, среднего и длительного действия. К быстродействующим кортикостероидам относятся гидрокортизон и кортизон (8 – 12 ч), средней продолжительности действия – преднизолон, преднизон, метилпреднизолон, триамцинолон (12 –36 ч.). Стероиды длительного действия – параметазон, бетаметазон, дексаметазон (36 –54ч).

В большинстве случаев побочные действия кортикостероидной терапии поддаются коррекции и не требуют отмены препарата. Однако такие побочные действия, как задержка роста, остеопороз, субкапсулярная катаракта, необратимы даже при отмене гормонов.

Местное (ингаляционное) применение ГК занимает сегодня ведущее место в лечении и профилактике БА, вытесняя, том где это возможно, применение кортикостероидов внутрь. Последнее обусловлено серьезными, нередко необратимыми, побочными эффектами, появляющимися при их системном применении.

*Беклометазона дипропионат (бекломе, беклотид).*

Глюкокортикоидный препарат с чрезвычайно высокой эффективностью при местном применении и относительно низки системным действием. Применяют для лечения и профилактики приступов БА. Применяют в виде микроаэрозоля во фторуглеродном распылителе и в капсулах, креме, мази. При применении дозы беклометазона свыше 800мкг/сут может возникать угнетение функции надпочечников.

Беклометазон используется также у больных, страдающих стероидзависимой формой БА. Его применение часто позволяет снизить дозу ГК и даже отменить их.

Беклометазон не должен применяться для лечения выраженного бронхоспазма. Микроаэрозольный порошок сам по себе является раздражителем для воздухоносных путей и вряд ли может проникнуть через слизистые пробки и скопления секрета в периферические бронхи, где наиболее выражен его местный эффект.

*Флунисолид (аэробин).*

Фторированный производный кортикостероидного гормона в виде капсул для ингаляций.

После ингаляций 1 мг флунисолида биодоступность препарата составляет около 40%, при приеме внутрь еще меньше. Препарат не накапливается в организме, Т1/2 – 1,8 ч. Применяют для профилактики приступов бронхиальной астмы при астме легкого и среднего течения про 2 ингаляции дважды в сут, при тяжелом течении по 4 ингаляции 2 раза в день.

Обычно не угнетает функции коры надпочечников, в то же время позволяет отказаться, либо снизить дозу ГК, принимаемых внутрь.

*Будесонид.*

Негалогенизированный ГК. Из всех ГК будесонид обладает наибольшей топической активностью и наибольшей аффинностью к кортикостероидным рецепторам.

Максимальная кнцентрация в крави наблидается через 1 час после ингаляции и через 3 часа после приема внутрь. Биодоступность при ингаляции – 73%, при приеме внутрь - 10,7%. Т1/2 – 2-3 ч. препарат применяется в капсулах в виде ингаляций по 200 мкг дважды в день, При тяжелом течении БА суточная доза повышается до 1600мкг.

Метилксантины.

Метилксонтины обладают бронходилатирующими свойствами и наиболее широко используются при БА.

*Теофиллин.*

До настоящего времени все еще не ясны детали механизма действия теофиллина. Долгое время считалось, что его единственный эффект – блокада фосфодиэстеразы (катализирует превращение цАМФ в неактивный 5-АМФ), приводящая к накоплению цАМФ, сопровождающееся уменьшением внутриклеточного содержания Са++, что приводит к расслаблению бронхов.

Однако теперь известно, что этот препарат оказывает комплексное действие:

* блокирует рецепторы аденозина и тем самым воздействует на пуринергическую тормозящую систему. (Теофиллин приводит к увеличению числа А2 и уменьшению активности А1 пуриновых рецепторов, что и обуславливает его бронходилатирующий эффект).
* Усиливает синтез и высвобождение эндогенных катехоламинов в коре надпочечников;
* Улучшает сократительную способность «истощенной» диафрагмальной мышцы.

В связи с изложенным, теравевтический эффект препарата базируется прежде всего на расслаблении мускулатуры бронхов и торможении высвобождения медиаторов, которое, правда, имеет второстепенное значение при обычно достигаемых концентрациях.

Т.е. препарат оказывает скорее симптоматическое, а не патогенетическое действие.

Помимо вышеперечисленных эффектов теофиллин вызывает стимуляцию дыхания и сердечной деятельности.

Теофиллин обладает низкой растворимостью в липидах, поэтому оно используется в виде водорастворимых солей. Перорально препараты применяют в виде таблеток, капсул и спиртовых растворов. Важной проблемой при применении теофиллина является поддержание концентрации препарата в крови не определенном уровне – между 10 и 20 мкг/мл.

Побочные эффекты: стимуляция ЦНС, расстройства ЖКТ, при токсических концентрациях – диуретический эффект, гиперемия кожи и субфебрильная температура тела.

В лечении бронхиальной астмы достойное место занимают пролонгированные препараты теофиллина. Эти препараты либо замедленно, либо запрограмированно освобождают теофиллин из лекарственной формы. (Тео-дур, Систайр, Теотард, Эуфиллин и др.).

Симптоматическая терапия.

Бронходилататоры.

Тонус гладких мышц бронхов регулируется раздражением различных рецепторов, среди которых выделяют 5 видов: *a*-адренергические, *B2*-адренергические, М-холинергические, Н1-гистаминеркические, гидрокситриптаминергические. Роль двух последних в бронхоспазме невелика.

Возбуждение *a*-адренорецпторов и М-холинорецепторов ведет к бронхоконстрикции, а возбуждение *B2*-адренорецепторов – к бронходилатации. Причем активация *B2*-адренорецепторов бронхов и связанной с ними аденилатциклазы приводит к повышению внутриклеточного содержания цАМФ (в свою очередь это уменьшает концентрацию Са++ внутри клеток) и снижению тонуса гладких мышц бронхов. Одновременно под влияние веществ с *B2*-адреномиметической активностью снижается высвобождение из тучных клеток соединений, вызывающих спазм бронхиол. Т.е. средства возбуждающие *B2*-адренорецепторы можно также отнести в группу веществ, влияющих на патогенез БА.

Классификация бронходилататоров.

1. Стимуляторы *B2*-адренорецепторов (симпатомиметики)

а) прямого действия

* адреналин (*B1, B2, a1, a2*)
* изадрин (*B1, B2*)
* изоэтарин (*B1, B2*)
* орципреналин (*B2*)
* салбутамол (*B2*)
* фенотерол (*B2*)
* тербуталин (*B2*)

б) непрямого действия

* эфедрин

1. М-холинолитики.

* атропин
* скопаламин
* метацин
* платифиллин
* ипратропия бромид

1. Метилксантины
2. *a*-адреноблокаторы

* фентоламин
* тропафен
* дикидроэрготоксин

5. Простагландины группы Е.

Список используемой литературы.

1. Белоусов «Клиническая фармакология и фармакотерапия» М-1997.
2. Федосеев, Хлопотова «Бронхиальная астма» М-1988.
3. Чучалин «Бронхиальная астма» М-1988.