

Орловский государственный университет.
Медицинский институт.
Кафедра фармакологии, клинической
фармакологии и фармации.

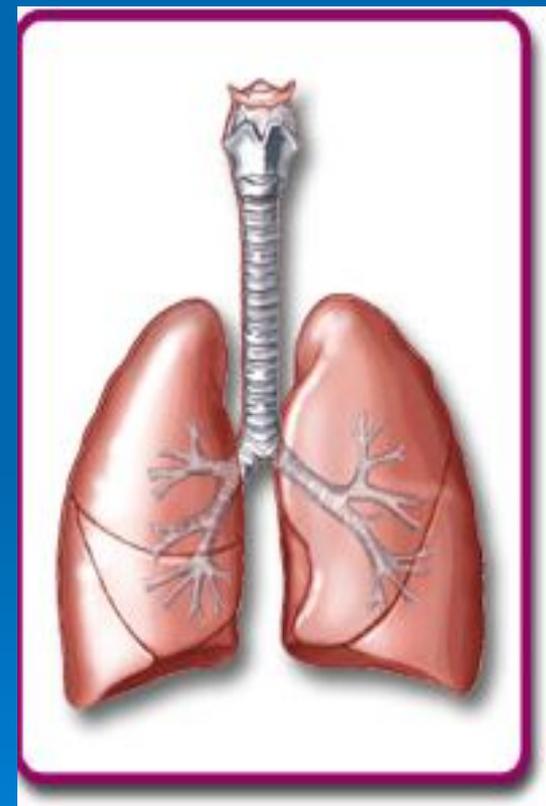
*ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ
БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ*

Peak flow meter



Классы ЛС, используемые в фармакотерапии синдрома бронхиальной обструкции (СБО)

- Стимуляторы адрено-рецепторов
- Кортикостероидные гормоны
- Стабилизаторы мембран тучных клеток
- Ингибиторы фосфодиэстеразы (производные метилксантина)
- Периферические холинолитики
- Блокаторы лейкотриеновых рецепторов
- Мукоактивные препараты
- Комбинированные препараты



к1 БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

1. Глюкокортикостероиды (ингаляционные или системные)
2. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
3. *Пролонгированные β 2-агонисты в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами*
4. Кромоны
5. Пролонгированные теофиллины
6. Антитела к IgE
7. Аллергенспецифическая иммунотерапия

Бронхолитики

- ▣ **β₂-адреностимуляторы** – сальбутамол, фенотерол, формотерол, сальметерол.
- ▣ **M-холиноблокаторы** – ипратропиум бромид, тиотропиум бромид.
- ▣ **Ингибиторы ФДЭ** - теофиллин, аминофиллин, селективные ингибиторы ФДЭ IV.

Классификация β -адреномиметиков

I. Неселективные β -адреномиметики

(агонисты β_1 -, β_2 -адренорецепторов): орципреналин

II. Селективные β -адреномиметики

(агонисты β_2 -адренорецепторов):

1. β_2 -агонисты короткого действия:

- сальбутамол (вентолин)
- фенотерол (беротек)
- тербуталин (бриканил)

2. β_2 -агонисты длительного действия:

- с быстрым началом действия

Формотерол (форадил)

- с медленным началом действия

Сальметерол (серевент)

Индакатерол (онбрез)

Классификация β -адреномиметиков (продолжение)

III. Комбинированные препараты

1. С глюкокортикостероидами

- Серетид (флутиказона пропионат + сальметерол)
- Симбикорт (будесонид + формотерол)

2. С М-холиноблокаторами

- Беродуал (ипратропия бромид + фенотерол)
- Комбивент (ипратропия бромид + сальбутамол)

Фармакодинамика β 2-адреномиметиков

Стимуляция β 2-адренорецепторов при связывании их с β 2-агонистами



Активация аденилатциклазы



Повышение внутриклеточного цАМФ



Стимуляция кальциевого насоса, уменьшение внутриклеточного кальция



Реализация фармакологических эффектов

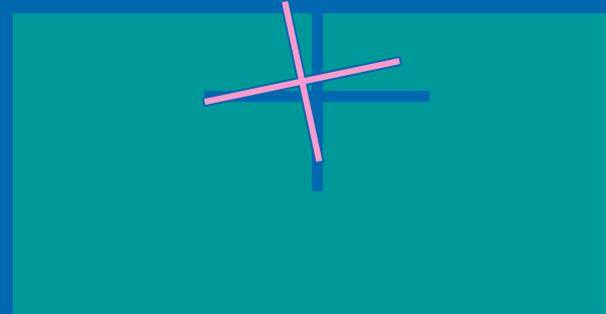
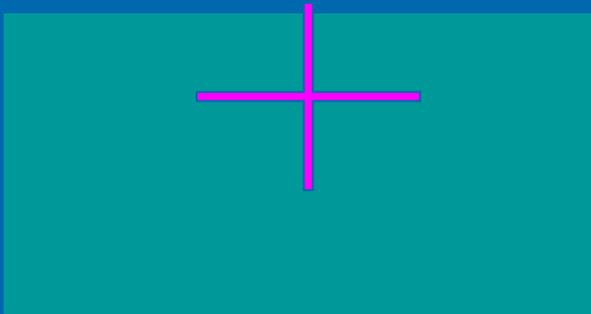
Фармакологические эффекты β_2 -адреномиметиков

- 1) бронходилатация (все отделы ТБД)
- 2) увеличение мукоцилиарного клиренса
- 3) незначительная противовоспалительная активность за счёт:
 - ↓ высвобождения TNF- α и IL, LT
 - ↓ высвобождения гистамина тучными клетками и эозинофилами
- 4) уменьшение проницаемости сосудов (?)

к2 β2-агонисты

полные

частичные



фенотерол
формотерол

сальбутамол
сальметерол

к3 β 2-агонисты

менее специфичные

специфичные

bronхи \geq миокард

bronхи \gg миокард

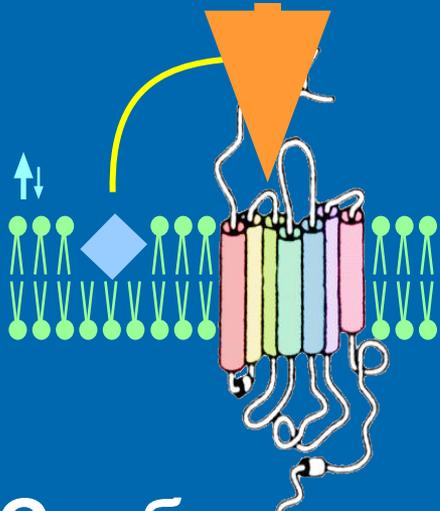
фенотерол

сальбутамол

сальметерол

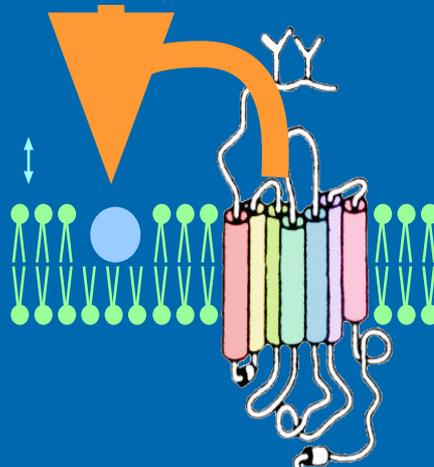
формотерол

к4 Теория диффузионной микрокинетики



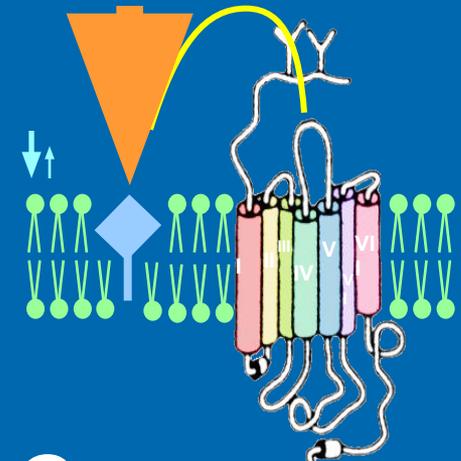
Салбутамол

- гидрофильный
- быстрое начало
- короткое действие



Формотерол

- гидро-
липофильный
- быстрое начало
- длительное действие



Салметерол

- липофильный;
- медленное начало
- длительное действие

к5 Сравнительная характеристика β 2-агонистов при ингаляционном введении

препарат	Разовая доза, мкг	Начало действия, мин.	Время достижения максимального эффекта, мин	Длительность действия, ч
Фенотерол	200	1-5	45	4-6
Сальбутамол	200	1-5	30	4-6
Формотерол	18	1-5	120	12
Сальметерол	50	30	120-240	12
Индакатерол	150	10	120-240	24

К6 Нежелательные лекарственные реакции β 2-адреномиметиков

Со стороны сердечно-сосудистой системы: \uparrow ЧСС, экстрасистолия, удлинение инт. Q-T, \uparrow АД, увеличение потребности миокарда в кислороде

Со стороны метаболизма: гипергликемия, повышение свободных жирных кислот, гипокалиемия, снижение парциального давления кислорода в крови

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, запоры (редко)

Прочие НЛР: деструкция мерцательного эпителия слизистой бронхов, тремор (повышение сократимости скелетных мышц), тревожность, беспокойство

К7 Нежелательные лекарственные реакции β 2-адреномиметиков

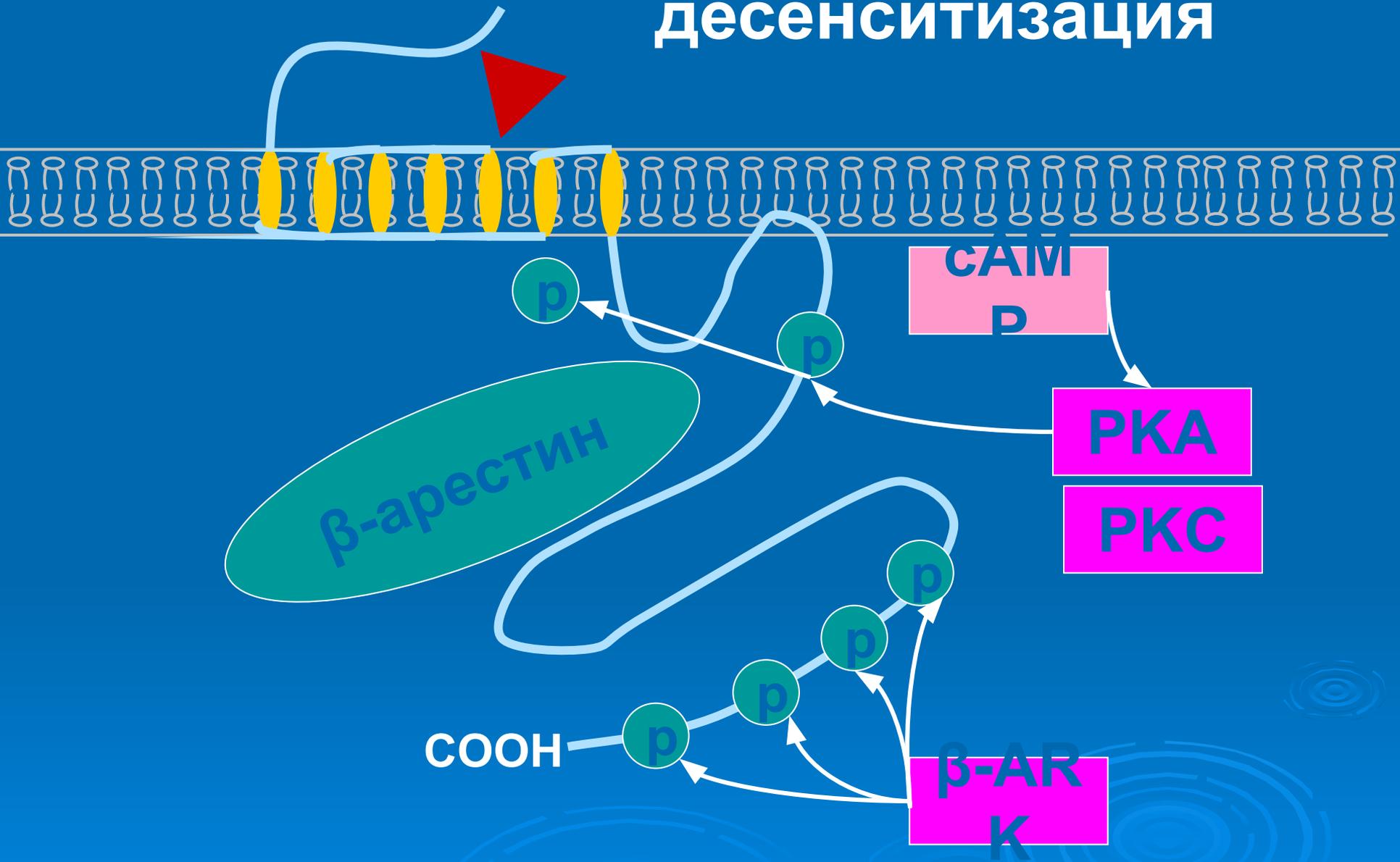
Развитие толерантности: интернирование рецепторов, разобщение рецептора с G-протеином, down-регуляция.

Синдром «рикошета»: усиление симптомов бронхиальной обструкции (образование метаболитов с БАБ активностью)

Синдром «немого лёгкого»: закупорка бронхиального дерева вязким секретом

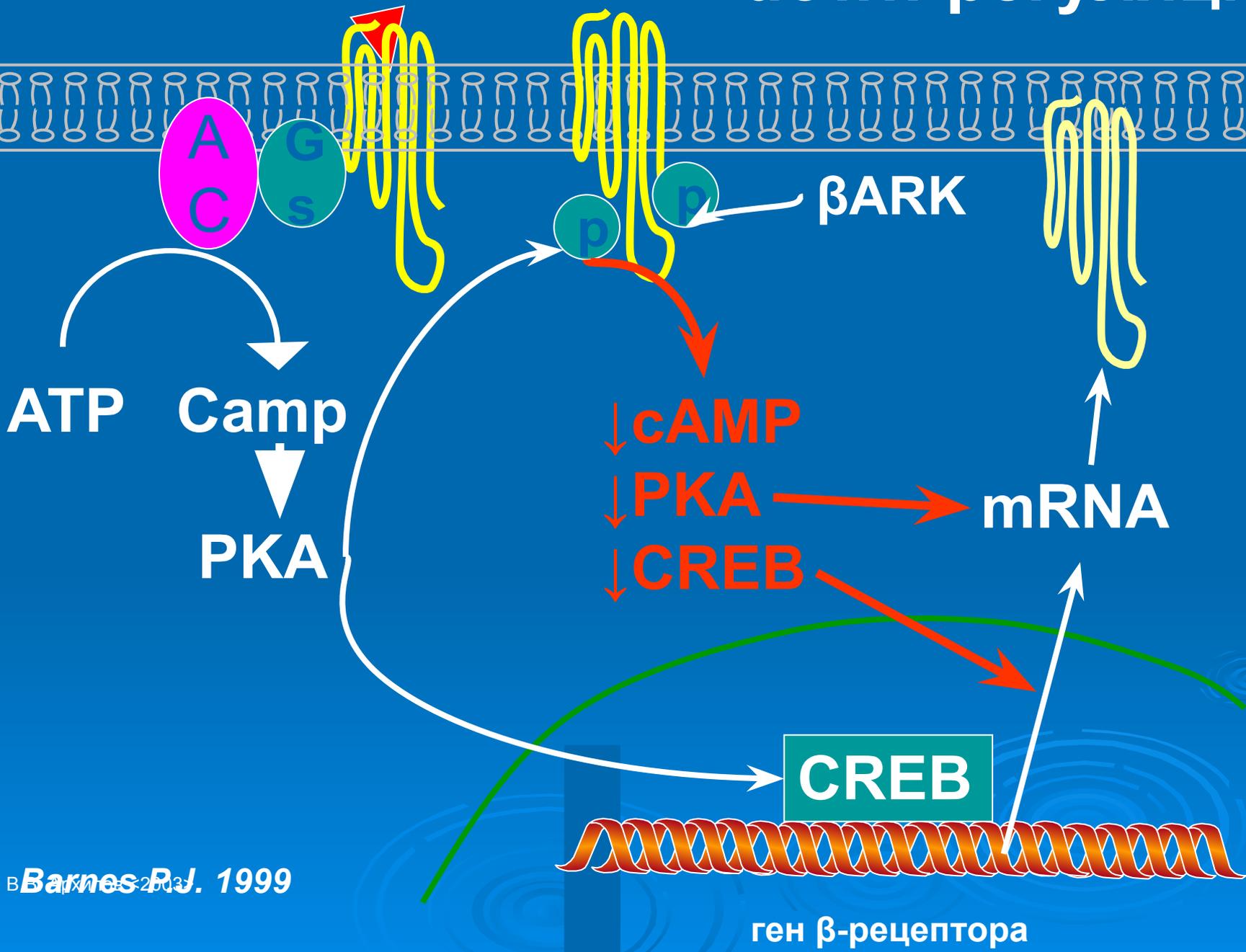
Синдром «замыкания лёгкого»: расширение мелких бронхиальных сосудов → нарушение вентиляционно-перфузионного отношения

десенситизация



β_2 -рецептор

down-регуляция



Barnes R.J. 1999

ген β -рецептора

Назначение больным со стабильным течением БА 100 мкг гидрокортизона способно в течении 1 часа устранить последствия десенситизации β 2-рецепторов, вызванной постоянным приемом формотерола.

Tan K.S. et al. 1997

к8 Преимущества комбинации β 2-агонистов и ИГКС

1. β 2-адреномиметики активируют ГК-рецепторы

2. β 2-адреномиметики способствуют более дистальному проникновению ИГКС в бронхах

3. ИГКС повышают плотность β 2-адренорецепторов

4. Использование комбинации ЛС в одном ингаляторе повышает комплаенс

5. Использование комбинации ЛС в одном ингаляторе уменьшает стоимость лечения

SMART- терапия

- SMART – использование Симбикорта обеспечивает поддерживающую терапию и купирование симптомов БА с помощью одного ингалятора
- Симбикорт турбухалер =
Будесонид (противовоспалительное действие) +
Формотерол (быстрая и длительная бронходилатация)

SMART- терапия Симбикортом

Несколько больших клинических исследований продемонстрировали, что:

- SMART-терапия Симбикортом хорошо переносится и сопряжена с низкой частотой кандидоза или дисфонии

МЕСТО СЕРЕТИДА В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- Фиксированная комбинация низкой дозы ИГКС с бета-2-агонистом длительного действия является ТЕРАПИЕЙ ВЫБОРА, если контроль над БА не был достигнут при терапии низкими дозами ИГКС
- Добавление к ИГКС бета-2-агониста длительного действия является более эффективным, чем увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более.

Классификация ингаляционных М-холиноблокаторов

I поколение

Ипратропия бромид (Атровент)

Ипратропия йодид (Тривентол)

II поколение

Окситропия бромид (Оксивент)

III поколение

Тиотропия бромид (Спирива)

Комбинированные препараты

Беродуал (ИБ+ фенотерол)

Комбивент (ИБ + сальбутамол)



к9 **Различия между поколениями М-холиноблокаторов**

Препараты I-II поколений блокируют М1-, М2-, М3- подтипы холинорецепторов, а тиотропия бромид - **III поколение**, обладает высокой, но временной избирательностью действия в отношении М1- и М3-холинорецепторов

Блокада М2-холинорецепторов приводит, по принципу ауторегуляции, к увеличению бронхоспазма.

Т.о. эффективность препарата III поколения выше, чем эффективность I и II поколений.

Некоторые фармакокинетические показатели ингаляционных М-холиноблокаторов

Препарат	Способ доставки	Содержание препарата в одной дозе	Число ингаляций	Длительность действия	Кратность назначения
Ипратропия бромид	ДАИ	20 мкг	2	4-6 ч	4 раза в сутки
	НБ	0,25 % р-р		6 ч.	
Ипратропия йодид	ДАИ	40 (80) мкг	2	4-6 ч.	4 раза в сутки
Окситропия бромид	ДАИ	100 мкг	2	8-12 ч.	2 раза в сутки
Тиотропия бромид	ДПИ	18 мкг	1	Более 24 ч.	1 раз в сутки

Механизм действия:

Конкурентная блокада М-холинорецепторов \Rightarrow \uparrow ИТФ, ДАГ \Rightarrow \downarrow свободного кальция в клетке \Rightarrow реализация фармакологических эффектов

Фармакологические эффекты

- бронходилатация, преимущественно крупных и средних бронхов
- слабый противовоспалительный эффект (стабилизация мембран тучных клеток и торможение выхода из них медиаторов воспаления)
- менее выражено негативное влияние на мукоцилиарный клиренс (селективные препараты)

К11 Нежелательные лекарственные реакции М-холиноблокаторов

Со стороны респираторной системы: кашель, местное раздражение, парадоксальный бронхоспазм

Со стороны органов ЖКТ: горький привкус и сухость во рту, запоры

Со стороны ССС: тахикардия, повышение кислородного запроса миокарда

Со стороны мочевыделительной системы: затруднение или задержка мочеиспускания

Со стороны органа зрения: нарушение аккомодации, повышение ВГД

Аллергические реакции: ангионевротический отёк

K12 Ипратропиум бромид

- эффект развивается медленно (30 мин)
- максимальное действие через 1,5-2 часа
- отсутствие толерантности даже через 5 лет ежедневного использования
- эффективность:
 - ипратропия бромид << сальбутамол
 - пожилые >> молодые
 - астма физического усилия >> атопическая
 - ХОБЛ > астма

К13 Классификация ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ)

1. Неселективные блокаторы ФДЭ III-V (метилксантины)

1) Препараты короткого действия:

- пероральные - теофиллин, эуфиллин
- парентеральные - эуфиллин

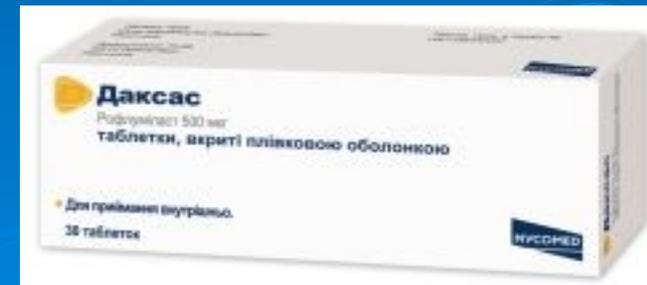
2) Препараты пролонгированного действия

I поколение: (10-12ч.) теопек, теодур, теобилонг, вентакс, систайр, ретафил

II поколение: (до 24 ч.) дилатран, теодур-24, ретафил-ретард, тео-24

2. Селективные блокаторы ФДЭ IV:

- рофлумиласт (даксас)
- циломиласт (арифло)



Фармакодинамика

неселективных блокаторов фосфодиэстеразы

Механизм действия

1-й механизм:

Блокада ФДЭ \Rightarrow \uparrow цАМФ \Rightarrow стимуляция
кальциевого насоса \Rightarrow \downarrow внутриклеточного Са
Блокада ФДЭ III (ГМК бронхов) \Rightarrow бронходилатация
Блокада ФДЭ IV (тучные клетки, эозинофилы, ГМК
бронхов) \Rightarrow торможение высвобождения
медиаторов воспаления, бронходилатация

2-й механизм:

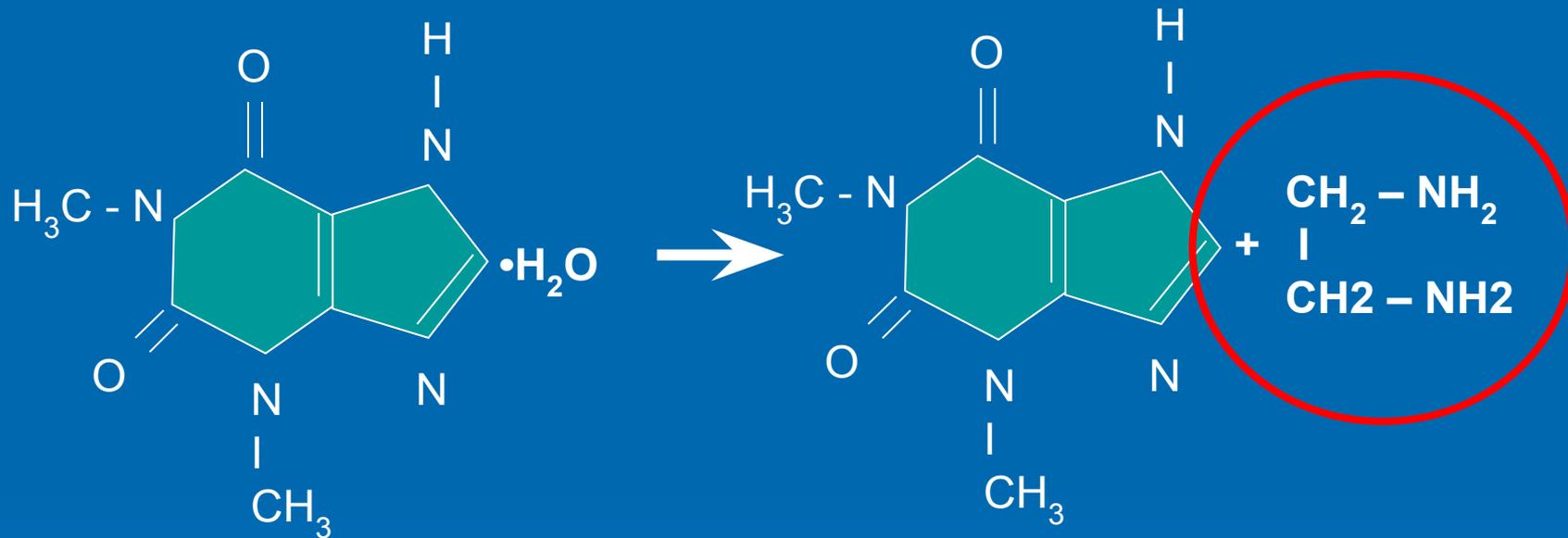
Блокада аденозиновых рецепторов А1-рецепторов \Rightarrow
устранение бронхоспазма,
Блокада А2-рецепторов \Rightarrow уменьшение
выраженности воспалительных реакций

Фармакологические эффекты ксантинов

- бронходилатация (средние и высокие дозы)
- улучшение мукоцилиарного клиренса
- противовоспалительное и иммуномодулирующее действие (низкие дозы)
- вазодилатация (в т.ч. коронародилатация), слабое диуретическое действие
- «+» инотропное и «+» хронотропное действие
- ↓ р в малом круге кровообращения
- возбуждение дыхательного центра, повышение сократимости дыхательных мышц
- расширение внепечёночных желчных путей
- повышение секреции гастрина и HCl

к14 теofilлин

аминофиллин



этилендиамин (20%)

Дозирование метилксантинов

▣ Парентеральное введение

Эуфиллин при в/в введении начинает действовать через 10 мин, длительность действия – 4-6 ч.

Начальная доза - 5,6 мг/кг за 30 мин.

Поддерживающая доза 0,9 мг/кг/ за 3,5 ч.

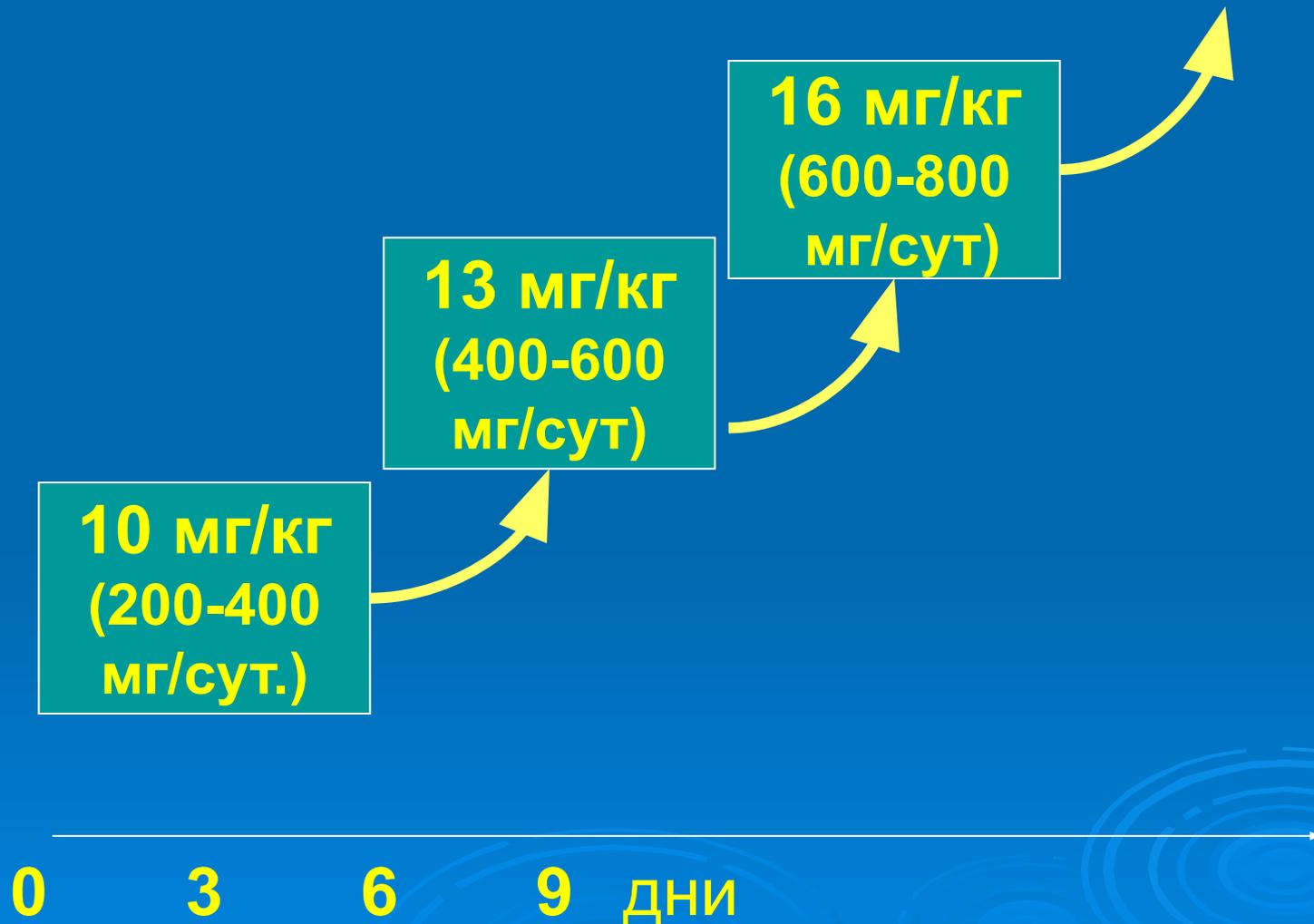
при в/в капельном введении (10-12 мг/кг/сут).

Максимальная суточная доза эуфиллина 2 г.

При почечной, печёночной недостаточности доза эуфиллина уменьшается до 0,2 мг/кг/ч (до 2 мг/кг/сут)

У курильщиков дозу увеличивают в 1,5 раза.

Теофиллин внутрь



Контроль концентрации теофиллина

C, мкг/мл

- <10 ↑ дозу на 20%
- 10-15 продолжить лечение
- 15.1-19.9 ↓ дозу на 10%
- 20-25 пропустить следующий прием и ↓ дозу на 1 «шаг»
- >25 пропустить 2 следующих приема и вернуться к начальной дозе

Побочные эффекты ксантинов

- **Со стороны нервной системы:** бессонница, головная боль, тремор, обморочные состояния, судороги (летальность 40%)
- **Со стороны ЖКТ:** гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота, рвота, боли в животе, диарея
- **Со стороны ССС:** тахикардии, гипотензия, сердечно-лёгочная недостаточность
- **Со стороны мочевыделительной системы:** полиурия

НПР начинают проявляться при сывороточной концентрации ТФ **более 15 мкг/мл**

Лечение ксантиновой интоксикации

- активированный уголь
- сульфат магния
- β -блокаторы (метопролол) или верапамил

К15 Селективные блокаторы ФДЭ IV

- рофлумиласт (даксас)
- циломиласт (арифло)

Выделено 4 изофермента ФДЭ-4:

- ФДЭ - 4А
- ФДЭ - 4В - блокада вызывает противовоспалительный эффект
- ФДЭ - 4С
- ФДЭ - 4D - блокада вызывает НЛР (тошнота).

Циломиласт имеет большую селективность к ФДЭ-4D, поэтому чаще вызывает НЛР, чем рофлумиласт

Стабилизаторы мембран тучных клеток

Кромогликат натрия (Интал)



Недокромил натрия (Тайлед)



Комбинированные препараты:

Дитэк

(кромогликат натрия+фенотерол)



Интал плюс

(кромогликат натрия+сальбутамол)



Фармакодинамика кромонов

Механизм действия:

- непрямая (через хлорные каналы) блокада входа Ca в клетки
- угнетение активности ФДЭ



- Подавление IgE – опосредованного выделения БАВ из тучных клеток
- Торможение активации ИКК
- Подавление возбуждения волокон «С» типа в окончаниях блуждающего нерва



Фармакологические эффекты:

- противовоспалительный (ниже ГКС)
- снижение рефлекторной гиперреактивности бронхов

Стабилизаторы мембран тучных клеток

- Оказывают **профилактическое действие**, не обладая бронхолитической активностью
- Начальный терапевтический эффект проявляется через **10-14 дней** регулярного приёма кромонов, окончательно оценивают клиническую эффективность через **1-1,5 мес.**
- Противовоспалительная активность **недокромила натрия в 4-10 раз выше**, чем кромогликата натрия, оказывает более быстрое действие
- Высокая безопасность применения.
Типичные НЛР: раздражение слизистой ВДП (першение, сухость в горле, сухой кашель, горький вкус).
Возможны: быстро проходящий бронхоспазм, дерматиты, миозиты, гастроэнтериты, аллергические реакции

к16 Классификация антилейкотриеновых препаратов

□ Блокаторы синтеза лейкотриенов

(прямые ингибиторы 5-липооксигеназы):

зилеутон (зифло),

генлеутон



□ Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

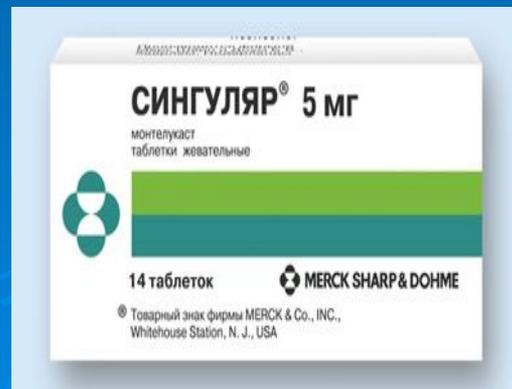
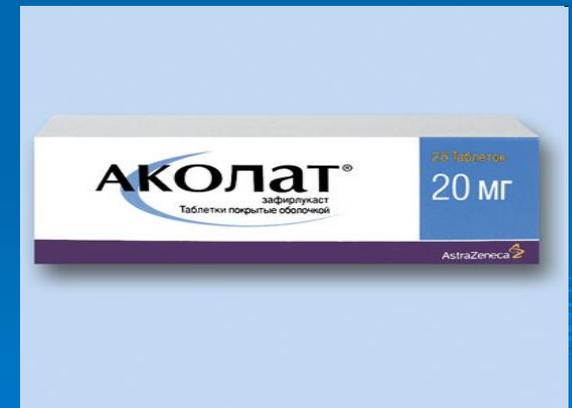
*Зафирлукаст (Аколат)

*Монтелукаст (Сингуляр)

Пранлукаст (Онон)

Побилукаст

Верлукаст



к17 Фармакодинамика блокаторов лейкотриеновых рецепторов

□ Механизм действия:

конкурентная, высокоселективная блокада CysLT1-рецепторов \longrightarrow препятствие действию лейкотриеновых медиаторов аллергического воспаления и бронхоконстрикторов

□ Фармакологические эффекты:

- бронхолитический (предотвращение лейкотриениндуцированной бронхоконстрикции)
- противовоспалительный

к18 Побочные эффекты антилейкотриеновых препаратов

- При применении **монтелукаста** в 1% случаев возникают боли в животе, головные боли, аллергические реакции.
- **Зафирлукаст:**
 - *со стороны ЖКТ*: транзиторное ↑ АЛТ, АСТ; гепатотоксичность (тошнота, боль в правом подреберье, гепатомегалия, зуд, желтуха);
 - **гриппоподобные симптомы;**
 - **аллергические реакции** (крапивница, отёк Квинке)

к19 Моноклональные АТ к иммуноглобулинам класса Е

□ Омализумаб (Ксолар)

Связывает только циркулирующие (свободные) IgE, в том же месте, что и высокоаффинный рецептор, препятствуя взаимодействию IgE с тучными клетками и базофилами.

Т.о. уровень св. IgE в сыворотке резко снижается.

Основной эффект - противовоспалительный



К20 Моноклональные АТ к IgE (омализумаб)

- **Показания:** среднетяжёлое-тяжёлое течение БА с недостаточным контролем ИГКС, у больных старше 12 лет, при ↑ уровне IgE, сочетанных аллергических заболеваниях.
- **Дозирование:** не менее 150-325 мг 1-2 раза каждые 4 нед. подкожно. Дозу и кратность введения определяют по исходному уровню IgE, весу больного
- **НЛР:** тромбоцитопении, аллергические реакции, реакции в месте введения
- **Оценка эффективности лечения:** через 12 нед. от начала лечения

к21 Аллергенспецифическая иммуноterapia (АСИТ)

- Проводят путём подкожного, сублингвального или эндоназального введения специфического аллергена (аллергенов) в возрастающих концентрациях
- АСИТ проводится только детям с доказанной IgE-зависимой БА, начиная с 3-х лет, при контролируемом течении БА (ОФВ1 больше 80%)

Классификация мукоактивных ЛС

▣ Препараты прямого действия:

1. Муколитики (разрывают полимеры секрета)

1) Тиолитики (разрывают дисульфидные связи между гликопротеинами за счёт свободной SH-группы):

ацетилцистеин, цистеин

2) Протеолитические ферменты (разрывают пептидные связи молекул белка): **трипсин, стрептокиназа, рибонуклеаза, ДНКаза, α-амилаза**

2. Мукогидранты (способствуют гидратации секрета)

- калия йодид

- гипертонические солевые растворы

Классификация мукоактивных ЛС

▣ Препараты непрямого действия

1. **Мукорегуляторы** (восстанавливают физиологическое соотношение муцинов): карбоцистеин
2. **Поверхностно-активные и разжижающие секрет (вазициноиды)**: бромгексин, амброксол
3. **Препараты, стимулирующие гастропульмональный рефлекс (отхаркивающие, мукокинетики)**: препараты термопсиса, алтея, солодки
4. **Бронхорритики**: пинены, терпены, метаны

Системы доставки препаратов при ингаляционном пути введения

Аэрозольный дозированный ингалятор



Активируемый вдохом



Спейсер/холдинг-камера



к22 Системы доставки препаратов при ингаляционном пути введения

□ Порошковый ингалятор



□ Небулайзер



Современные принципы фармакотерапии бронхиальной астмы



ПРОБЛЕМА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА)

- В мире БА болеет около 300 миллионов человек и заболеваемость постоянно растет
- Подавляющее большинство пациентов не получают адекватной терапии, имеют постоянные симптомы и частые обострения
- Экономический ущерб в мире от БА выше, чем от ВИЧ и туберкулеза вместе взятых
- Социальный ущерб астмы равен ущербу при диабете, циррозе печени и шизофрении
- Ежегодно от астмы умирает 250 000 человек

Цели лечения бронхиальной астмы (GINA)

Глобальная стратегия лечения и профилактики БА (GINA) определяет следующие

цели лечения:

- Предотвращение обострений
- Достижение и поддержание контроля над симптомами (минимальная потребность в применении β_2 -агонистов по требованию)
- Поддержание функции легких на уровне, максимально близком к нормальному (N ПСВ, вариабельность ПСВ менее 20% в течение суток)
- Поддержание нормального уровня активности, в том числе физической
- Предотвращение смертности от астмы
- Снижение риска развития побочных эффектов противоастматических средств

Цели терапии бронхиальной астмы GINA 2006:

- «Целью лечения является достижение и поддержание контроля над бронхиальной астмой»

Контроль над астмой определяется как:

- Отсутствие (< 2 эпизодов в неделю) дневных симптомов
- Отсутствие ограничений повседневной активности, включая физические нагрузки
- Отсутствие ночных симптомов или пробуждений из-за астмы
- Отсутствие (< 2 эпизодов в неделю) потребности в препаратах «скорой помощи»
- Нормальные или почти нормальные показатели функции легких
- Отсутствие обострений

Особенности применения иГКС в терапии БА

- **иГКС** – препараты выбора для больных **персистирующей астмой** любой степени тяжести
- Показаны всем больным БА, принимающим короткодействующие ингаляционные β^2 -агонисты **более 1 раза в день**
- Впервые или при ухудшении состояния назначают **среднюю терапевтическую дозу** иГКС 800-1000 мкг/сут в 1-2 приёма с последующим снижением до минимальной поддерживающей (не ранее чем через 3 мес.)
- Предпочтение отдают **будесониду и флутиказону**, т.к. они дают меньше НЛР, будесонид (пульмикорт) зарегистрирован для однократного применения

Расчётные эквивалентные дозы иГКС (мкг)

Препарат	Ингалятор	Торговое название	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
БДП	ДАИ+спейсер	Бекотид	< 500	500-1000	> 1000
		Беклозон			
		Беклоджет			
Будесонид	ПИ турбухалер	Пульмикорт турбухалер	< 400	400-800	> 800
	Суспензия для небулайзера	Пульмикорт суспензия			
Флутиказона пропионат	ДАИ+спейсер	Фликсотид	< 250	250-500	> 500
	ПИ Мультидиск	Фликсотид мультидиск	< 250	250-500	> 500

Применение системных ГКС в терапии БА

- Регулярный пероральный приём при тяжёлом течении БА, **неэффективности высоких доз ИГКС** в сочетании с регулярным приёмом бронходилататоров. Для длительной терапии системными ГКС рекомендованы препараты **преднизолоновой и триамцинолоновой группы**.
- Начинают терапию со **средних терапевтических доз преднизолона (20-40 мг/сут)** или эквивалента в течение **7-10 дней** с учётом **циркадного ритма** ($\frac{3}{4}$ дозы после завтрака, $\frac{1}{4}$ - после обеда). После достижения клинического эффекта дозу препарата снижают **по $\frac{1}{2}$ таб. в 3 дня** до полной отмены или сохранения поддерживающей дозы (**2,5-10 мг/сут**).
- Если больной ранее получал гормональную терапию (не менее 6 мес.), снижение начальной дозы преднизолона проводят медленнее.

Особенности применения антилейкотриеновых препаратов в терапии БА

- Показаны больным с **аспириновой БА**
- Используют в качестве дополнительных ЛС, позволяющих **снизить дозу ИГКС** у больных БА средней тяжести и тяжёлой степени
- Зафирлукаст по 20 мг 2 р/д, монтелукаст по 10 мг 1 р/д перед сном

Особенности применения кромонов в терапии БА

- **Кромогликат натрия** по 1-2 ингаляции 4 р/д
- **Недокромил натрия** 1-2 ингаляции 2-4 р/д
- **Показаны** для лечения больных лёгкой персистирующей БА, для профилактики бронхоспазма при ФН, вдыхании холодного воздуха, возможном контакте с аллергеном
- Препараты **первого ряда в стартовой** терапии лёгкой и среднетяжёлой БА у **детей**, при отсутствии эффекта через 4-6 нед. перейти на иГКС

Применение метилксантинов в терапии БА

- ▣ Препараты **теофиллина пролонгированного действия** используют как дополнительные бронхорасширяющие средства у больных, получающих высокие дозы ИГКС, а также для лечения и профилактики **ночных симптомов** БА однократно на ночь

Применение ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия в терапии БА

- ❑ Не следует использовать в качестве монотерапии
- ❑ Рекомендуются для регулярного применения у больных, получающих ежедневно средние и высокие дозы ИГКС, для профилактики ночных приступов БА (одна доза на ночь)
- ❑ Добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия в схему лечения ИГКС, позволяет достичь лучшего эффекта, чем увеличение дозы ИГКС
- ❑ Комбинированная терапия ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия является «золотым стандартом» лечения БА средней тяжести, тяжёлого течения
- ❑ Сочетание быстрого эффекта и возможности многократного применения позволяет рекомендовать формотерол в качестве бронходилататора по потребности

к23 Купирование приступов БА

- Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия
Используют для купирования острых приступов БА, для профилактики астмы физического усилия и эпизодической атопической БА по 1 ингаляции 1-4 р/д
- М-холинолитики
В качестве бронходилататоров 2-й линии, преимущественно у больных пожилого и детского возраста по 1-2 ингаляции ипратропиума бромида 2-4 р/д (оптимальнее с помощью небулайзера)
- Метилксантины (эуфиллин, теофиллин)
Как средства вспомогательной терапии для купирования тяжелых приступов БА, чаще парентерально

к24 Ступенчатый подход к терапии БА

- Больному назначается терапия, соответствующая тяжести течения БА.
- При достижении контроля заболевания в течение месяцев, объём лечения может быть уменьшен (ступень вниз), т.о. чтобы пациент получал, минимальную терапию, необходимую для поддержания оптимального состояния.
- При интермиттирующей БА с тяжёлыми обострениями лечение соответственно БА средней степени тяжести

K25 Степень тяжести	Ежедневный приём ЛС для контроля заболевания
Ступень 1. Легкое интермиттирующее. Симптомы < 1 р/нед. Ночные приступы < 2р/мес. ПСВ, ОФВ1 > 80%. Сут. разброс ПСВ < 20%	Не показана

K26 Степень тяжести	Ежедневный приём ЛС для контроля заболевания
<p data-bbox="54 376 417 444">Степень 2.</p> <p data-bbox="54 462 784 525">Легкое персистирующее.</p> <p data-bbox="54 539 658 602">Симптомы > 1 р/нед.</p> <p data-bbox="54 616 649 679">Ночные приступы > 2р/мес.</p> <p data-bbox="54 694 606 756">ПСВ, ОФВ1>80%.</p> <p data-bbox="54 771 687 976">Сут. разброс ПСВ 20 - 30%</p>	<ul data-bbox="832 376 1837 976" style="list-style-type: none"><li data-bbox="832 376 1769 534">• ИГКС 200 - 500 мкг/сут по БДП <u>или</u><li data-bbox="832 562 1335 625">• кромоны <u>или</u><li data-bbox="832 654 1534 802">• пролонгированные теофиллины <u>или</u><li data-bbox="832 831 1837 976">• блокаторы лейкотриеновых рецепторов

K27 Степень тяжести

**Ежедневный приём ЛС
для контроля заболевания**

**Ступень 3.
Средней тяжести.**

Симптомы
ежедневно.

Ночные приступы >
1 р/нед.

ПСВ, ОФВ1
60-80%.

Сут. разброс ПСВ >
30%

- **ИГКС 500-1000 мкг по БДП плюс**
- **пролонгир. бронходилататоры:**
 - β_2 -агонисты длительного действия
 - или
 - пролонгированные теофиллины
- **блокаторы лейкотриеновых рецепторов**

К28 Степень тяжести	Ежедневный приём ЛС для контроля заболевания
<p data-bbox="85 254 446 319">Степень 4.</p> <p data-bbox="85 339 349 391">Тяжелое.</p> <p data-bbox="85 416 407 544">Симптомы постоянно.</p> <p data-bbox="85 568 625 695">Ночные приступы частые.</p> <p data-bbox="85 719 494 846">ПСВ, ОФВ1 < 60%.</p> <p data-bbox="85 871 620 998">Сут. разброс ПСВ > 30%</p>	<ul data-bbox="672 261 1804 1019" style="list-style-type: none"><li data-bbox="672 261 1804 319">• ИГКС 1000- 2000 мкг по БДП <u>плюс</u>:<li data-bbox="672 432 1740 634">• пролонгир. бронходилататоры:<ul data-bbox="672 505 1740 634" style="list-style-type: none"><li data-bbox="672 505 1740 634">- β_2-агонисты длительного действия <u>или</u><li data-bbox="672 662 1663 721">- пролонгированные теофиллины<li data-bbox="672 811 1644 1019">• возможен постоянный или длительный прием пероральных стероидов.

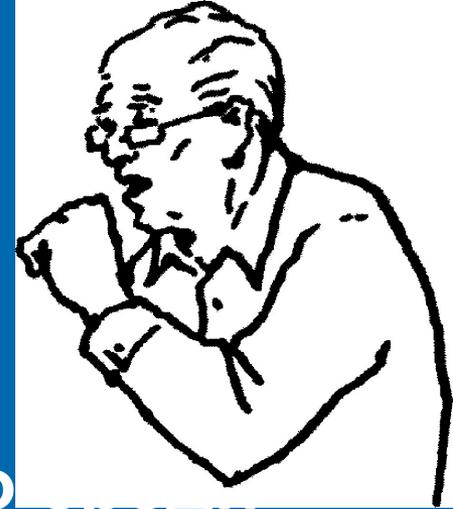
На всех ступенях для купирования острой симптоматики следует принимать ингаляционный β_2 -агонист короткого действия по потребности, но не чаще 3-4 р/д



Эпидемиология ХОБЛ

- ХОБЛ в мире страдает ~1% населения, а у лиц старше 40 лет - до 10% (600 млн. чел.).
- ХОБЛ часто не диагностируется - в Европе и США выявляется только 25-30% случаев заболевания.
- Распространенность ХОБЛ неуклонно увеличивается, причем у женщин гораздо быстрее, чем у мужчин.

ПРОБЛЕМА ХОБЛ



- В 1990-е гг. ХОБЛ занимала 5-е место среди причин смерти во всем мире и 4-е - в развитых странах.
- Ежегодно от ХОБЛ умирают 200 - 300 тыс. человек в Европе и 2,74 млн. человек в мире (2000 г.).
- К 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смерти и обусловит 4,7 млн. смертей в год.

K29 Стадия	Характеристика
I: легкая	<p>ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%</p> <p>ОФВ1 ≥ 80% от должных величин</p> <p>симптомы возможны, но не всегда</p>
II: средне-тяжелая	<p>ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%</p> <p>50% ≤ ОФВ1 < 80% от должных величин</p> <p>симптомы возможны, но не всегда</p>
III: тяжелая	<p>ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%</p> <p>30% ≤ ОФВ1 < 50% от должных величин</p> <p>симптомы возможны, но не всегда</p>
IV: крайне тяжелая	<p>ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%</p> <p>ОФВ1 < 30% от должных величин или</p> <p>ОФВ1 < 50% от должных величин в сочетании с хронической ДН или правожелудочковой недостаточностью</p>

к30 Цели лечения ХОБЛ

- Предупреждение прогрессирования заболевания
- Уменьшение выраженности симптомов
- Повышение ТФН
- Улучшение качества жизни
- Профилактика и лечение осложнений
- Профилактика и лечение обострений
- Снижение смертности, связанной с ХОБЛ

кз1 Терапия на различных стадиях ХОБЛ

Стадии ХОБЛ

**0: риск
развития
болезни**

**I:
лег-
кая**

**II:
сред-
няя**

**III:
тяже-
лая**

IV: крайне тяжелая

Избегать факторов риска; вакцинация от гриппа

Добавить короткодействующие бронходилататоры по потребности

Добавить регулярное лечение одним или более длительнодействующим бронходилататором; добавить реабилитацию

Добавить ингаляционные глюкокортикоиды, если повторяются обострения

Добавить долговременную оксигенотерапию при ХДН. Рассмотреть возможность хирургического лечения

ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ

Кардинальные признаки обострения ХОБЛ

- ▣ усиление одышки
- ▣ увеличение объема мокроты
- ▣ появление гнойной мокроты

Дополнительные признаки обострения ХОБЛ

- ▣ инфекция верхних дыхательных путей в течение последних 5 дней
- ▣ лихорадка без других видимых причин
- ▣ нарастание количества сухих свистящих хрипов
- ▣ усиление кашля
- ▣ ↑ ЧДД на 20% по сравнению со стабильным состоянием
- ▣ ↑ ЧСС на 20% по сравнению со стабильным состоянием

Тяжесть обострения ХОБЛ

- ▣ **Тяжелое обострение** –
все 3 кардинальных признака
- ▣ **Умеренно тяжелое обострение** –
2 кардинальных признака
- ▣ **Легкое обострение** –
1 кардинальный признак в сочетании с
одним (как минимум) дополнительным
признаком

к32 Лечение обострений ХОБЛ

- **Бронхолитики** (короткодействующие). Интенсификация лечения за счёт увеличения доз и модификации способа доставки. Использование комбинированных препаратов (М-холиноблокатор + в2-агонист)
 - препараты выбора - **в2-агонисты короткого действия**, при тяжёлых ССЗ – **ипратропия бромид**
 - **Эуфиллин в/в** под контролем ЭКГ при неэффективности предшествующего лечения максимальными дозами М-холиноблокаторов и в2-агонистов
- **ГКС** при обострении ХОБЛ назначаются параллельно с бронхолитиками при ОФВ1 менее 50%. Преднизолон 30-40 мг перорально (возможно парентерально) на 10-14 дней

Лечение обострений ХОБЛ

□ Антибиотики

Показания к проведению АБ-терапии при обострении ХОБЛ (Виннипегские критерии):

- ↑ одышки
- ↑ количества выделяемой мокроты
- появление или усиление гнойного характера мокроты

Все три критерия или один из критериев в сочетании с симптомами инфекции ДП и/или лихорадкой и/или усилением кашля и /или ↑ ЧСС или ↑ ЧДД

**Продолжительность АБ-терапии при обострении ХОБЛ
7-14 дней**

Препаратами первого ряда являются: амоксициллин, амоксициллин + клавулановая к-та в/в, ципрофлоксацин в/в, цефалоспорины II-III пок. в/в

МЕСТО СЕРЕТИДА В ТЕРАПИИ ХОБЛ

В соответствии с международными рекомендациями GOLD (ВОЗ) фиксированная комбинация ИГКС с бета-2-агонистом длительного действия показана пациентам:

- С симптомами ХОБЛ (одышкой)
- С ОФВ1 < 50% от должного
- С повторными обострениями (например, 3 за последние 3 года)

Лечение на различных стадиях ХОБЛ

Стадия	Характеристика	Рекомендуемое лечение
Стадия 0:	Нормальные показатели спирометрии	
Стадия I:	ОФВ1 > 80% от должного.	Ингаляции «по потребности»: сальбутамола, фенотерола, беродуала.
Стадия IIА:	ОФВ1 50 - 80%	Постоянные ингаляции: ИБ, Ингаляции в течение 6-12 беродуала, ИБ + сальметерол, БДП 500 - 1000 мкг/сут.
Стадия IIБ:	ОФВ1 30 - 50%,	Постоянные ингаляции: ИБ, беродуала, ИБ + сальметерола или формотерола, ИБ + сальметерола или формотерола + внутрь теофиллин.
Стадия III:	ОФВ1 < 30% с ДН, недостаточностью правых отделов сердца.	Ингаляции в течение 2 нед. небулизированного раствора беродуала. Ингаляции в течение 6-12 нед. БДП при выраженных симптомах ХОБЛ. При доказанном спирометрическом ответе продолжить лечение ИКС. Длительная оксигенотерапия при ДН.



Алгоритм оказания неотложной помощи при крупе у детей

динамика клинических симптомов крупа в баллах и проводимая терапия заносятся в единую

«карту мониторинга ведения больного с крупом на догоспитальном и госпитальном этапах»

(стеноз I - 3-5 баллов; II - 6-8 баллов; III - 9 и более баллов)

Догоспитальный этап

- при сумме баллов более 5 - **пульмикорт-суспензия** - 0,5 мг в физ. р-ре
- госпитализация в ДИБ
- при сумме баллов 9 и > после ингаляции госпитализация в ОРИТ

оценка клинических симптомов в баллах

до и после ингаляции

Госпитальный этап

- пароксизмальные ингаляции
- через каждые 12 часов после госпитализации (при сумме баллов более 5 - повторные ингаляции **пульмикорта-суспензии** - 0,5 мг (1 мл) в физ. р-ре
- СЛТБ - беродуал, ипратропиума бромид

в приемном отделении и каждые 3 часа до купирования стеноза гортани

9 и > баллов-перевод в ОРИТ;
< 3 баллов- выписка из стационара

