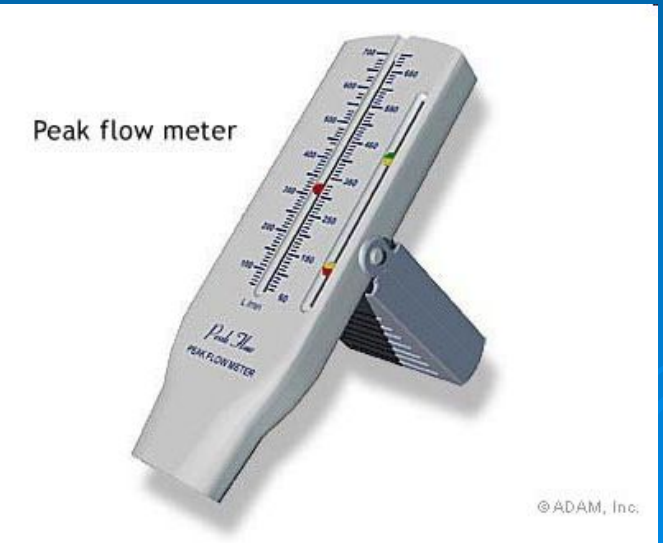
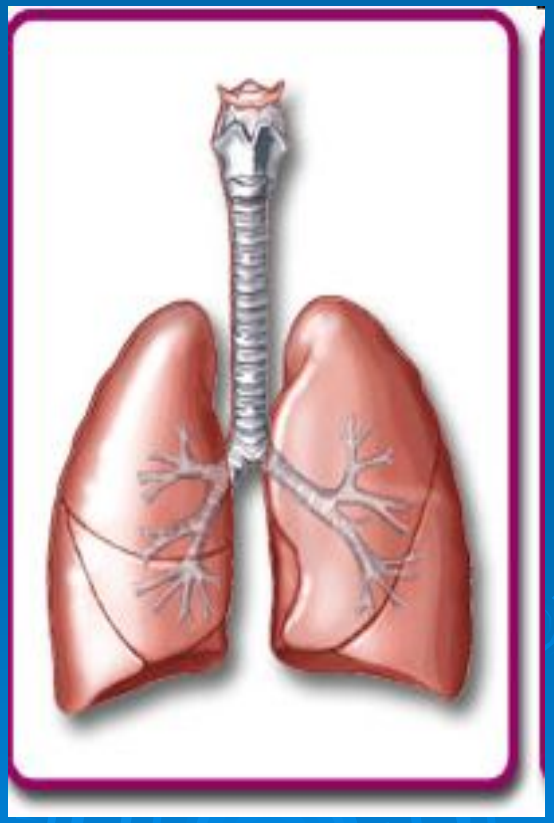
Орловский государственный университет.
Медицинский институт.
Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и фармации.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ



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 β2-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.**
- **М-холиноблокаторы** –

  ипратропиум бромид, тиотропиум бромид.
- **Ингибиторы ФДЭ** - **теофиллин, аминофиллин, селективные ингибиторы ФДЭ IV.**

Классификация β-адреномиметиков

I. Неселективные β-адреномиметики
(агонисты β1-, β2-адренорецепторов): орципреналин

II. Селективные β-адреномиметики
(агонисты β2-адренорецепторов):

1. β2-агонисты короткого действия:
- сальбутамол (вентолин)
- фенотерол (беротек)
- тербуталин (бриканил)

2. β2-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 β2-адреномиметиков

Стимуляция β2-адренорецепторов при связывании их с β2-агонистами

↓

Активация аденилатциклазы

↓

Повышение внутриклеточного цАМФ

↓

Стимуляция кальциевого насоса, уменьшение внутриклеточного кальция

↓

Реализация фармакологических эффектов

Фармакологические эффекты β2-адреномиметиков

1) бронходилатация (все отделы ТБД)

2) увеличение мукоцилиарного клиренса

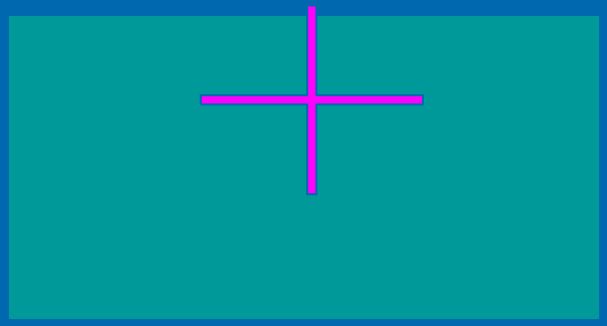
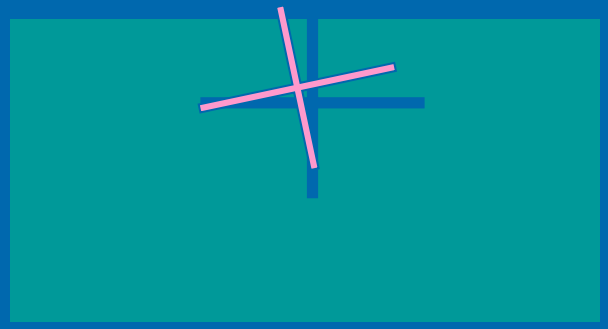
3) незначительная противовоспалительная активность за счёт:

- ↓ высвобождения TNF-α и IL, LT

- ↓ высвобождения гистамина тучными клетками и эозинофилами

4) уменьшение проницаемости сосудов (?)

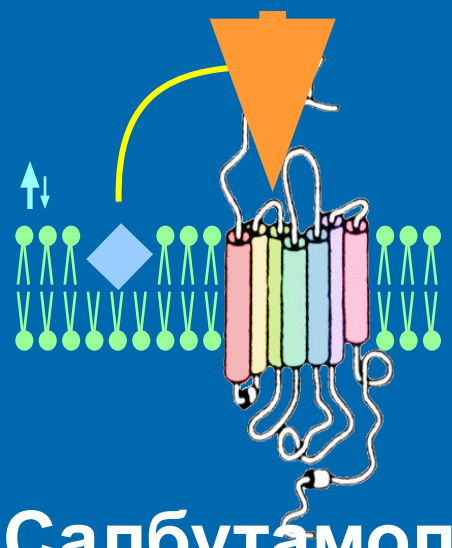
к2 β2-агонисты

полные	частичные
	
фенотерол **формотерол**	**сальбутамол** **сальметерол**

кз β2-агонисты

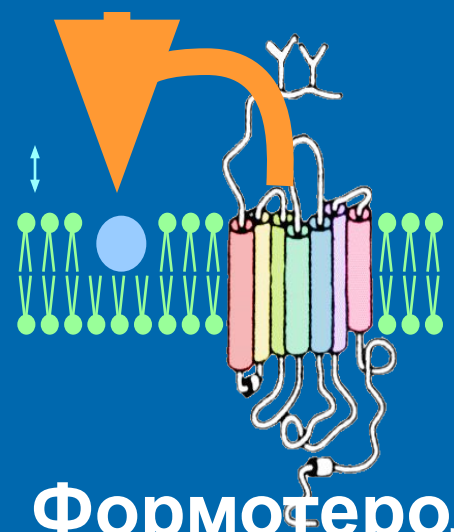
менее специфичные	специфичные
бронхи ≥ миокард	бронхи >> миокард
фенотерол	сальбутамол сальметерол формотерол

К4 Теория диффузионной микрокинетики



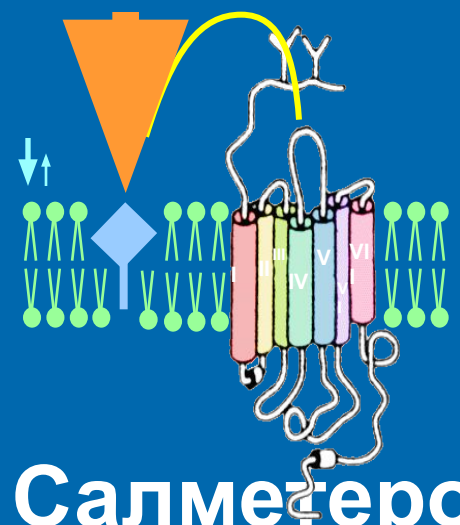
Салбутамол

- гидрофильный
- быстрое начало
- короткое действие



Формотерол

- гидро-липофильный
- быстрое начало
- длительное действие



Салметерол

- липофильный;
- медленное начало
- длительное действие

adapted from G. P. Anderson, 1993

К5 Сравнительная характеристика β2-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 β2-адреномиметиков

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ↑ ЧСС, экстрасистолия, удлинение инт. Q-T, ↑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 β2-адреномиметиков

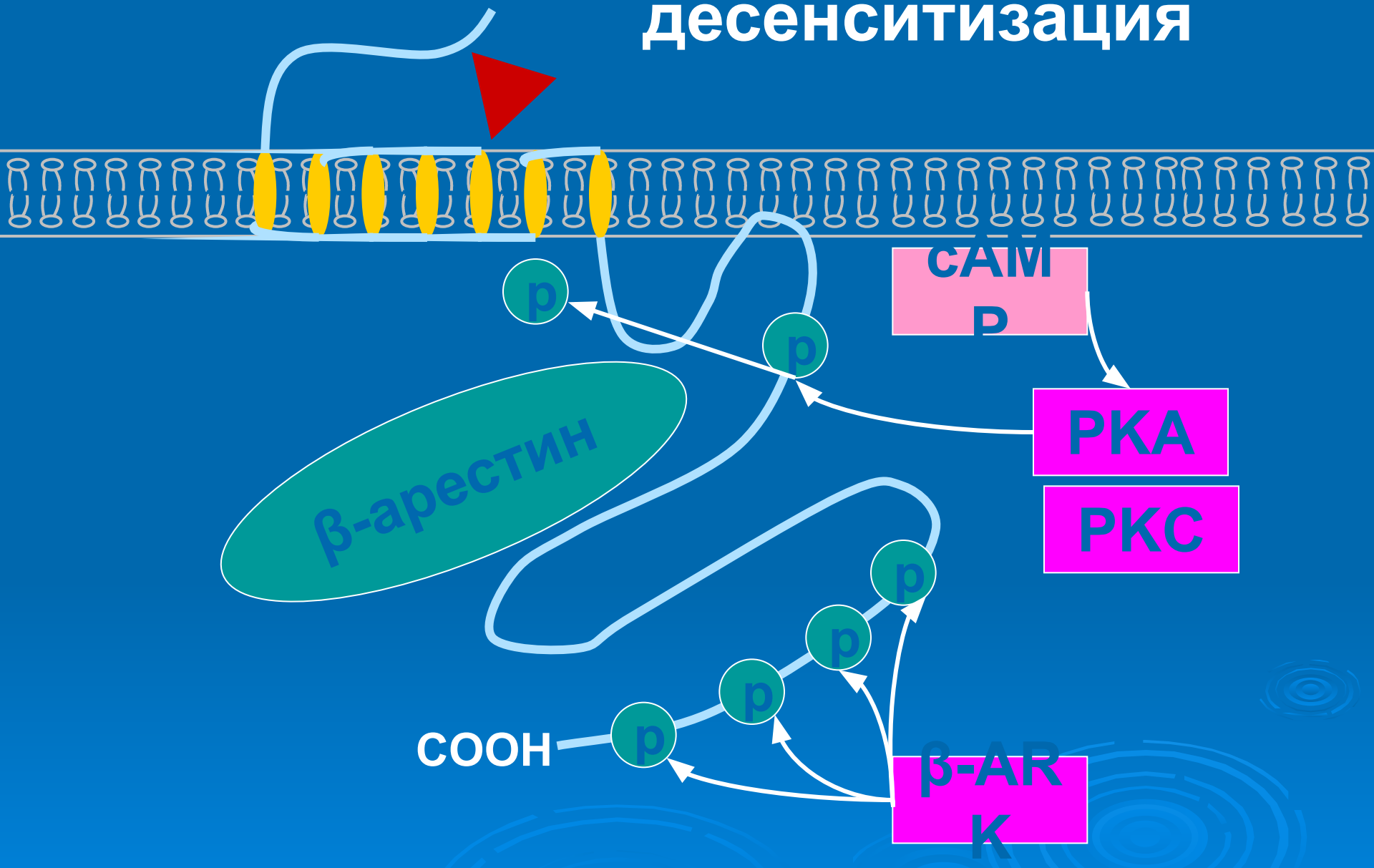
Развитие толерантности: интернирование рецепторов, разобщение рецептора с G-протеином, down-регуляция.

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

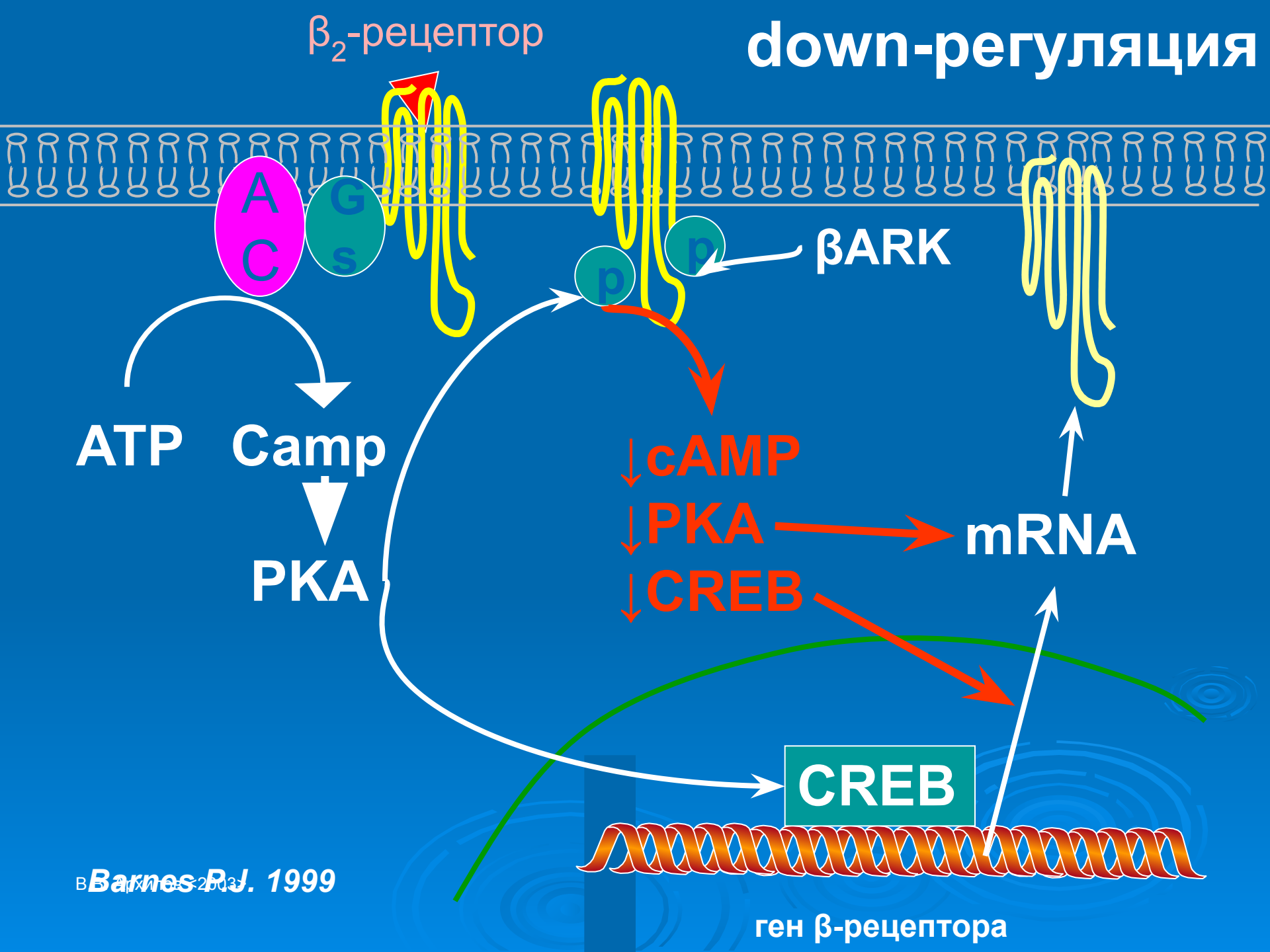
десенситизация



В.В. Архипов <2003>

Barnes P.J. 1999

down-регуляция



Barnes P.J. 1999

Назначение больным со стабильным течением БА 100 мкг гидрокортизона способно в течении 1 часа устранить последствия десенситизации β2-рецепторов, вызванной постоянным приемом формотерола.

Tan K.S. et al. 1997

к8 Преимущества комбинации β2-агонистов и ИГКС

1. β2-адреномиметики активируют ГК-рецепторы
2. β2-адреномиметики способствуют более дистальному проникновению ИГКС в бронхах
3. ИГКС повышают плотность β2-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 (Тровентол)

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	Длитель-ность действия	Кратность назначе-ния
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

К10 Фармакодинамика М-холиноблокаторов

Механизм действия:

Конкурентная блокада М-холинорецепторов ⟹ ↑ИТФ, ДАГ ⟹ ↓ свободного кальция в клетке ⟹ 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 муко-цилиарный 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

К12 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

Mosby's Drug Consult 2002

К13 Классификация ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ)

1. Неселективные блокаторы ФДЭ III-V (метилксантины)

1) Препараты короткого действия:

- пероральные - теофиллин, эуфиллин
- парентеральные - эуфиллин

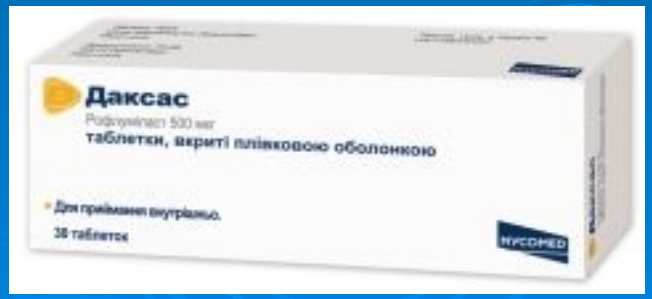
2) Препараты пролонгированного действия

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 → ↑ цАМФ → стимуляция кальциевого насоса → ↓ внутриклеточного Са

Блокада ФДЭ III (ГМК бронхов) → бронходилатация

Блокада ФДЭ IV (тучные клетки, эозинофилы, ГМК бронхов) → торможение высвобождения медиаторов воспаления, бронходилатация

2-й механизм:

Блокада аденозиновых рецепторов А1-рецепторов → устранение бронхоспазма,

Блокада А2-рецепторов → 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

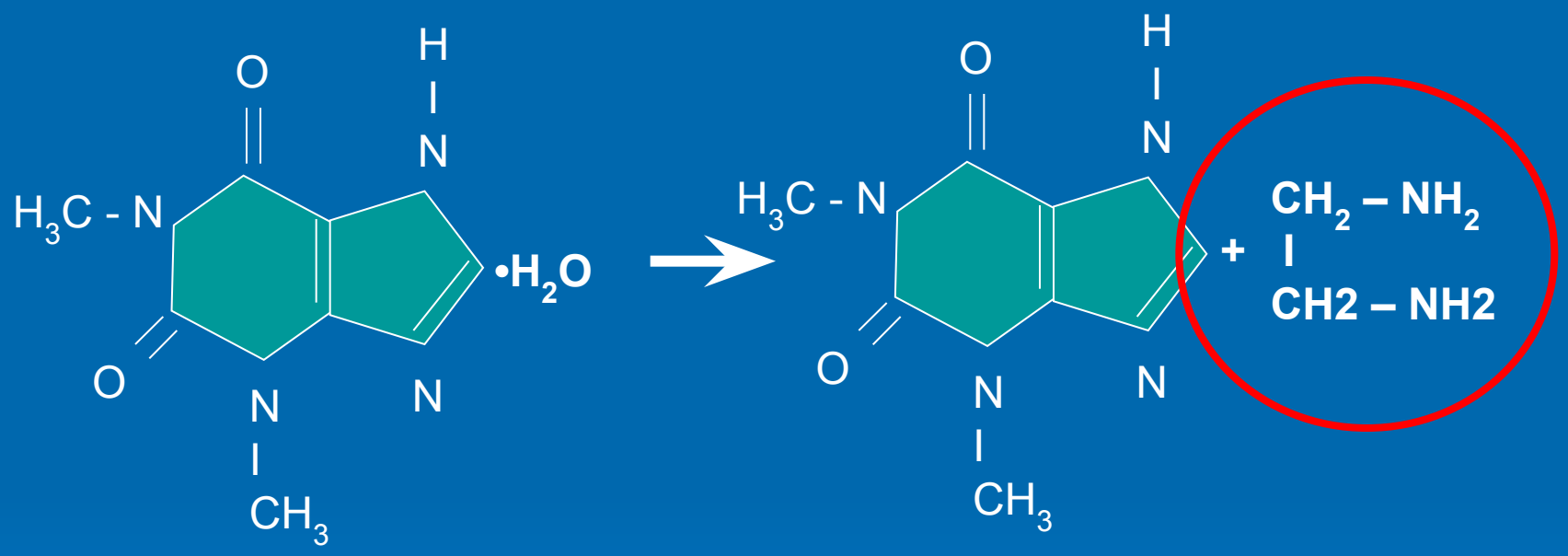
- ↓ р в малом круге кровообращения

- возбуждение дыхательного центра, повышение сократимости дыхательных мышц

- расширение внепечёночных желчных путей

- повышение секреции гастрина и HCl

к14 теофиллин 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

10 мг/кг (200-400 мг/сут.)

13 мг/кг (400-600 мг/сут)

16 мг/кг (600-800 мг/сут)

0 3 6 9 дни

Craig Brater, 2000

Контроль концентрации теофиллина

С, 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

Craig Brater, 2000

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:** тахиаритмии, гипотензия, сердечно-лёгочная недостаточность
- **Со стороны мочевыделительной системы**: полиурия

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

Лечение ксантиновой интоксикации

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

Craig Brater, 2000

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:

Дитек

(кромогликат натрия+фенотерол)

Интал плюс

(кромогликат натрия+сальбутамол)

Фармакодинамика кромонов

Механизм действия:

- непрямая (через хлорные каналы) блокада входа Са 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**

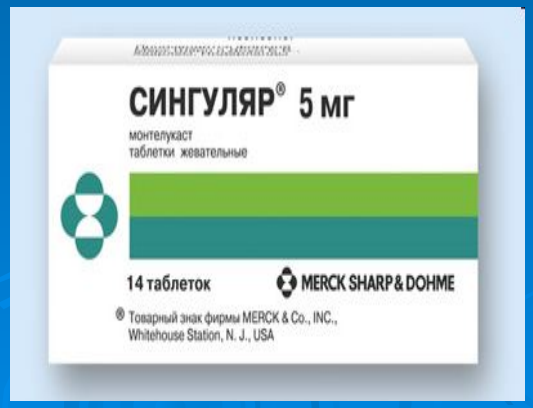
  ***Зафирлукаст (Аколат)**

  ***Монтелукаст (Сингуляр)**

  Пранлукаст (Онон)

  Побилукаст

  Верлукаст



К17 Фармакодинамика блокаторов лейкотриеновых рецепторов

- **Механизм действия:**

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

- **Фармакологические эффекты:**

- **<u>бронхолитический</u>** (предотвращение лейкотриениндуцированной бронхоконстрикции)
- **<u>противовоспалительный</u>**

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 иммунотерапия (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, а-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 гастро-пульмональный 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 в2-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 <u>достижение и поддержание</u> контроля над бронхиальной астмой»

<u>Контроль над астмой определяется как:</u>

- 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 Беклозон Беклоджет	‹ 500	500-1000	› 1000
Будесонид	ПИ турбухалер	Пульмикорт турбухалер	‹ 400	400-800	› 800
	Суспензия для небулайзера	Пульмикорт суспензия			
Флутиказо-на 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 (¾ дозы после завтрака, ¼ - после обеда). После достижения клинического эффекта дозу препарата снижают по ½ 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 в2-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 в2-агонистов длительного действия в схему лечения иГКС, позволяет достичь лучшего эффекта, чем увеличение дозы иГКС
- Комбинированная терапия иГКС и в2-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 в2-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 интермитирующей БА с тяжёлыми обострениями лечение соответственно БА средней степени тяжести

К25 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**

К26 Степень тяжести	Ежедневный приём ЛС для контроля заболевания
Ступень 2. **Легкое персистирующее.** **Симптомы > 1 р/нед.** **Ночные приступы > 2р/мес.** **ПСВ, ОФВ1>80%.** **Сут. разброс ПСВ 20 - 30%**	**• ИГКС 200 - 500 мкг/сут по БДП <u>или</u>** **• кромоны <u>или</u>** **• пролонгированные теофиллины <u>или</u>** **• блокаторы лейкотриеновых рецепторов**

К27 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 <u>плюс</u>** • **пролонгир. бронходилататоры:** - β_2**-агонисты** длительного действия **<u>или</u>** **- пролонгированные теофиллины** • **блокаторы лейкотриеновых рецепторов**

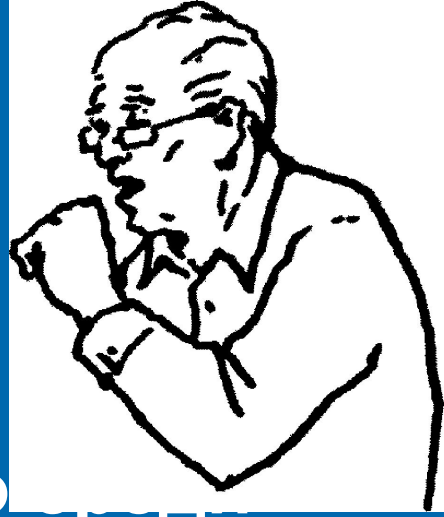
К28 Степень тяжести	Ежедневный приём ЛС для контроля заболевания
Ступень 4. **Тяжелое.** **Симптомы постоянно.** **Ночные приступы частые.** **ПСВ, ОФВ1 < 60%.** **Сут. разброс ПСВ > 30%**	• **ИГКС 1000- 2000 мкг по БДП <u>плюс:</u>** • **пролонгир. бронходилататоры:** **- β_2-агонисты длительного действия** **<u>или</u>** **- пролонгированные теофиллины** • **возможен постоянный или длительный прием пероральных стероидов.**

На всех ступенях для купирования острой симптоматики следует принимать ингаляционный в2-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.

К29 Стадия	Характеристика
I: легкая	ОФВ1/ФЖЕЛ < 70% ОФВ1>= 80% от должных величин симптомы возможны, но не всегда
II: средне-тяжелая	ОФВ1/ФЖЕЛ < 70% 50% <=ОФВ1< 80% от должных величин симптомы возможны, но не всегда
III: тяжелая	ОФВ1/ФЖЕЛ < 70% 30% <=ОФВ1< 50% от должных величин симптомы возможны, но не всегда
IV: крайне тяжелая	ОФВ1/ФЖЕЛ < 70% ОФВ1< 30% от должных величин или ОФВ1< 50% от должных величин в сочетании с хронической ДН или правожелудочковой недостаточностью

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

к31 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 бронходи-лататором; добавить реабилитацию		
			Добавить ингаляционные глюко-кортикоиды, если повторяются обострения	
				Добавить долговремен-ную оксигенотерапию при ХДН. Рассмотреть возможность хирурги-ческого 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

Госпитальный этап

- парокислородные 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

оценка клинических симптомов в баллах

до и после ингаляции

в приемном отделении и каждые 3 часа до купирования стеноза гортани

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

С.А. Царькова, Екатеринбург, 2002

Благодарю за внимание