

АО «Медицинский университет Астана»
Кафедра клинической фармакологии

Презентация на тему:

**Клинико-фармакологическая
характеристика лекарственных средств
применяемых при бронхиальной астме.
Рациональная фармакотерапия
бронхиальной астмы у беременных.**

Подготовила: Әбдіреймова А.Ж.
661 группа АиГ
Проверила: Жаменкенова А.А.

Бронхиальная астма (БА) —

- хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, кашлем, одышкой и приступами удушья, вызванными нарушением бронхиальной проходимости разной степени и длительности.

Классификация БА по степени тяжести с учетом клинических проявлений до начала лечения:

□ **ступень 1 — интермиттирующая БА:**

- — симптомы возникают реже 1 раза в неделю;
- — короткие обострения;
- — ночные приступы не чаще 2 раз в неделю;
- — объем форсированного выдоха за 1ю секунду (ОФВ1) или пиковая скорость выдоха (ПСВ) 80% и более от должных величин;
- — вариабельность показателей ПСВ или ОФВ1 не более 20%;

□ **ступень 2 — легкая персистирующая БА:**

- — симптомы возникают чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;
- — обострения могут влиять на физическую активность и сон;
- — ночные приступы развиваются чаще 2 раз в месяц;
- — ОФВ1 или ПСВ 80% и более от должных величин;
- — вариабельность показателей ПСВ или ОФВ1 составляет 20—30%;

- **ступень 3 — персистирующая БА средней тяжести:**
- — симптомы появляются ежедневно;
- — обострения могут влиять на физическую активность и сон;
- — ночные приступы развиваются чаще 1 раза в неделю;
- — ОФВ1 или ПСВ от 60 до 80% от должных величин;
- — вариабельность показателей ПСВ или ОФВ1 более 30%;

- **ступень 4 — тяжелая персистирующая БА:**
- — симптомы появляются ежедневно;
- — частые обострения;
- — частые ночные приступы;
- — ОФВ1 или ПСВ менее 60% от должных значений;
- — вариабельность показателей ПСВ или ОФВ1 более 30%.

Лечение БА

Контролирующие

- ингаляционные глюкокортикоиды,
- модификаторы лейкотриенов,
- длительно действующие ингаляционные и оральные β_2 -агонисты,
- теофиллин,
- кромоны,
- анти-IgE препараты,
- системные глюкокортикоиды,
- пероральные антиаллергические средства
- и др.

Одними из самых эффективных контролирующих средств являются ингаляционные глюкокортикоиды.

Симптоматические средства

- быстродействующие ингаляционные β_2 -агонисты,
- системных глюкокортикоиды,
- антихолинергические средства,
- теофиллин,
- а также короткодействующие оральные β_2 -агонисты.

Сравнительная эффективность суточных доз ИГКС у взрослых

Препарат	Минимальные суточные дозы (мг)	Средние суточные дозы (мг)	Высокие суточные дозы (мг)
Беклометазона дипропионат	200-500	>500-1000	>1000-2000**
Будесонид*	200-400	>400-800	>800-1600
Циклесонид*	80-160	>160-320	>320-1280
Флунизолид	500-1000	>1000-2000	>2000
Флутиказон	100-250	>250-500	>500-1000
Мометазона фуроат*	200-400	>400-800	>800-1200
Триамцинолона ацетонид	400-1000	>1000-2000	>2000

* Возможно применение этих препаратов в режиме однократного приема для пациентов с БА умеренной тяжести.

** Пациенты, нуждающиеся в высоких дозах, за исключением коротких периодов, в течение которых специалист должен оценить необходимость применения альтернативных комбинаций контролирующих средств. Применение глюкокортикоидов в максимальных дозах обусловлено необходимостью, однако такие дозировки часто ассоциируются с более высоким риском системных побочных эффектов.

Примечания:

- Наиболее важным фактором, определяющим необходимую дозировку препарата, является мнение врача, наблюдающего за ответом пациента на принимаемое лечение. Врач должен следить за состоянием больного и при необходимости производить коррекцию дозы. В случае достижения удовлетворительного контроля БА доза препарата должна титроваться до достижения минимально необходимой для поддержания контроля и уменьшения риска развития побочных эффектов.
- Величины низких, средних и высоких доз препаратов взяты из доступных нам инструкций компаний-производителей. При этом в них редко приводится соответствие между дозировками различных препаратов. При выборе минимально эффективной контролирующей БА дозировки у каждого конкретного пациента следует помнить, что применение большей дозы препарата не всегда соответствует более высокой эффективности, к тому же большие дозировки ассоциируются с более выраженными побочными эффектами.

Уровни контроля БА

Характеристика	Контролируемая (все показатели из следующих)	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Симптомы в течение дня	Нет (дважды или менее в неделю)	Более 2 раз в неделю	3 или более признака, характерных для частично контролируемой БА, в течение недели
Ограничение физической активности	Нет	Любой симптом	
Ночные симптомы/ пробуждения	Нет	Любой симптом	
Необходимость в симптоматических или неотложных средствах	Нет (дважды или менее в неделю)	Более 2 раз в неделю	
Функция легких (ПОСВ или ОФВ ₁)*	В норме	<80% от прогнозируемой или персонально наилучшей (если известна)	
Осложнения	Нет	1 или более раз в год**	

Исследование функции легких – ненадежный метод для обследования детей 5 лет и младше.

* Любое обострение требует немедленного пересмотра поддерживающей терапии для выяснения ее адекватности.

** По определению обострение в течение недели делит БА на неконтролируемую.

Подходы к ведению больных БА в зависимости от степени контроля заболеваний

Степень контроля	Подходы к терапии
Контролируемая	Поддержание контроля с попыткой перейти на более низкую степень лечения
Частично контролируемая	Необходимо перейти на степень выше до достижения контроля
Неконтролируемая	Перейти на степень выше до достижения контроля
Обострение	Лечить как обострение

Уменьшить	Степени лечения	Повысить
-----------	-----------------	----------

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Обучение				
Контроль причинных факторов окружающей среды				
Быстродействующий β_2 -агонист по требованию	Быстродействующий β_2 -агонист по требованию**			
Контролирующее лечение	Выбрать один	Выбрать один	Добавить один или больше	Добавить один или оба
	ингаляционный глюкокортикоид в малых дозах	ингаляционный глюкокортикоид в малых дозах плюс β_2 -агонист продолжительного действия	ингаляционный глюкокортикоид в средних или больших дозах плюс β_2 -агонист продолжительного действия	оральный глюкокортикоид (малые дозы)
	модификатор лейкотриенов*	ингаляционный глюкокортикоид в средних или больших дозах	модификаторы лейкотриенов	терапия анти-IgE
		ингаляционный глюкокортикоид в малых дозах плюс модификатор лейкотриенов	теофиллин пролонгированного высвобождения	
		ингаляционный глюкокортикоид в малых дозах плюс теофиллин пролонгированного высвобождения		

* Антагонисты рецепторов лейкотриенов или ингибиторы их синтеза.

** Альтернативным и симптоматическими препаратами являются антихолинэргические средства, короткодействующие оральные β_2 -агонисты, некоторые β_2 -агонисты пролонгированного действия и короткодействующий теофиллин. Частое применение короткодействующих и пролонгированных β_2 -агонистов без совместного применения с ингаляционными глюкокортикоидами не рекомендуется.

Ступень 1. Применение симптоматических средств по требованию



Ступень 1 лечения симптоматическими препаратами по требованию предназначена для пациентов, ранее не получавших терапию, с редкими дневными симптомами, продолжительность которых более высока по сравнению с контролируемой БА.

- Когда симптомы становятся более частыми и/или тяжелыми, в дополнение к симптоматическим средствам по требованию назначаются контролирующие препараты (В).

- Для большинства пациентов, находящихся на 1-й ступени, для симптоматического лечения **рекомендуется применение** быстродействующих ингаляционных β_2 -агонистов (А).
- Ингаляционные антихолинергические препараты, короткодействующие оральные β_2 -агонисты или короткодействующий теофиллин могут рассматриваться как **альтернативное лечение**, несмотря на то что они имеют более медленное начало действия и больший риск побочных эффектов (А).

Ступень 2. Симптоматическая терапия плюс одно из контролирующих средств

- ▣ Лечение на ступенях 2-5 включает применение симптоматических препаратов по требованию в комбинации с постоянным использованием контролирующих средств. На 2-й ступени в качестве начальной контролирующей терапии БА для пациентов всех возрастов **рекомендуется применение ингаляционных глюкокортикоидов (А).**

- ▣ **Альтернативные контролирующие средства**
– лейкотриеновые модификаторы (А) –
показаны пациентам, которые не могут или не
желают использовать ингаляционные
глюкокортикоиды или имеют выраженные
побочные эффекты на фоне их применения,
например персистирующую осиплость голоса.
Кроме того, лейкотриеновые модификаторы
показаны больным БА с сопутствующим
аллергическим ринитом (С).

Ступень 3. Симптоматические средства плюс один или два контролирующих препарата

- На 3-й ступени для взрослых больных БА и подростков **рекомендуется назначение** комбинированной терапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов одновременно с ингаляционным β_2 -агонистом пролонгированного действия – либо при помощи комбинированного ингалятора, либо отдельно (А).

Ступень 4. Симптоматические средства плюс два или более контролирующих препарата

- ▣ Выбор терапии на 4-й ступени зависит от предыдущего лечения на ступенях 2 и 3. Однако назначение препаратов в дополнение к основному лечению необходимо откладывать на как можно более отдаленное время, поскольку, по данным клинических исследований, их эффективность относительна.

- ▣ Предпочтительной терапией на 4-й ступени является комбинация **ингаляционных глюкокортикоидов в средних или высоких дозах и длительно действующего ингаляционного β_2 -агониста**.
- ▣ Однако у большинства пациентов повышение доз ингаляционных глюкокортикоидов до средних и высоких дает относительно небольшую прибавку в эффективности (А). Кроме того, доказательная база относительно применения высоких доз основывается на исследованиях продолжительностью 3-6 месяцев у больных, не достигших контроля БА при использовании ингаляционных глюкокортикоидов в средних дозах в комбинации с длительно действующим ингаляционным β_2 -агонистом и/или третьим контролирующим средством (модификатором лейкотриенов или пролонгированным теофиллином) (В). Длительное применение высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов также ассоциируется с повышением риска возникновения потенциальных побочных эффектов. Для большинства, но не для всех ингаляционных глюкокортикоидов при применении их в средних и высоких дозах необходим двукратный прием (А). Эффективность будесонида может быть повышена путем применения его 4 раза в сутки (В). Добавление к получаемому лечению ингаляционными глюкокортикоидами в средних дозах модификаторов лейкотриенов повышает эффективность лечения, которая все равно уступает терапии при помощи β_2 -агонистов длительного действия (А). Эффективность терапии также может повышать добавление к ингаляционным глюкокортикоидам, применяемым в средних или высоких дозах, пролонгированного теофиллина в низких дозах и длительно действующего β_2 -агониста (В).

Ступень 5. Симптоматические средства плюс дополнительные воздействия, направленные на достижение контроля БА

- Добавление оральных глюкокортикоидов к принимаемым больными другим контролирующим препаратам может повышать эффективность лечения (D), но ассоциируется с тяжелыми побочными эффектами (A). В связи с этим такое лечение показано только тем пациентам с БА, которые не достигли контроля заболевания на фоне терапии, соответствующей 4-й ступени, имеющим ограничение активности днем и частые обострения.
- При невозможности достижения контроля аллергической БА с помощью комбинированной терапии, включая высокие дозы ингаляционных или оральных глюкокортикоидов, оправдано добавление препаратов анти-IgE (омализумаб)

Снижение ступени терапии БА требует дополнительных исследований, на основании существующих данных можно дать следующие рекомендации:

- При приеме ингаляционных глюкокортикоидов в качестве монотерапии в средних или высоких дозах через 3 месяца следует снизить дозы на 50% (B).
- После достижения контроля БА при приеме ингаляционных глюкокортикоидов в низких дозах большинство пациентов необходимо перевести на однократный прием препаратов (A).
- После достижения адекватного контроля БА на фоне приема комбинации ингаляционных глюкокортикоидов и β_2 -агониста длительного действия предпочтительным является начальное снижение дозы ингаляционного глюкокортикоида приблизительно на 50%, продолжая при этом прием β_2 -агониста длительного действия (B).
- При адекватном контроле БА при помощи комбинации ингаляционного глюкокортикоида и другого контролирующего средства (не β_2 -агониста длительного действия) дозу ингаляционного глюкокортикоида следует уменьшить на 50% до достижения низкодозового режима с последующей отменой по вышеописанной схеме (D).
 - Лечение контролирующими препаратами может быть прекращено, если БА у пациента находится под контролем на фоне приема низких доз контролирующих средств и в течение последнего года не было рецидива симптоматики БА (D).

Подъем на ступень выше в случае недостижения адекватного контроля БА

Подходы к терапии в таких случаях:

- Быстродействующие бронходилататоры (коротко- или длительно действующие β_2 -агонисты). Повторный прием бронходилататоров этого класса приводит к быстрому облегчению симптоматики, однако злоупотребление этими препаратами приводит к нарушению проходимости дыхательных путей. Необходимость повторного применения быстродействующих бронходилататоров более 1-2 раз в день сигнализирует о необходимости пересмотра контролирующей терапии и, возможно, повышения дозировок контролирующих препаратов.
- Ингаляционные глюкокортикоиды. Быстрое удвоение дозировок ингаляционных глюкокортикоидов не повышает эффективности терапии и не рекомендуется в течение длительного периода (A). В то же время увеличение дозировок в 4 раза и более у взрослых пациентов в период обострения сопоставимо по эффективности с коротким курсом оральных глюкокортикоидов (A). Длительность применения больших доз не должна превышать 7-14 дней, однако необходимы дополнительные исследования (как у взрослых, так и у детей) для стандартизации такого подхода в терапии.

- Комбинация ингаляционного глюкокортикоида с быстро- и длительно действующим бронходилататором (например, формотеролом) для достижения симптоматического и контролирующего эффектов. Использование комбинации быстро- и длительно действующего бронходилататора и ингаляционного глюкокортикоида в одном ингаляторе с целью симптоматической и контролирующей терапии эффективно для поддержания более высокого уровня контроля БА и уменьшения количества обострений, требующих применения системных глюкокортикоидов и госпитализации в стационар. Предотвращение обострений за счет как можно более раннего (при появлении симптомов в течение 2 или более дней) назначения препаратов в 2- или 4-кратных дозировках комбинированной терапии имеет преимущество, но результаты такого лечения не постоянны. В связи с отсутствием исследований по использованию другой комбинации симптоматических и контролирующих средств альтернативный подход, описанный в этом разделе, следует применять только для лечения пациентов, принимающих другую контролируемую терапию. Этот подход не изучен и не рекомендуется для применения у детей 5 лет и младше.
- Обычной терапией обострения БА является назначение высоких доз β_2 -агонистов и пульс-терапия системными глюкокортикоидами, назначенными перорально или внутривенно. Последующее лечение обострения БА и поддерживающая терапия могут быть продолжены в соответствии с предыдущим уровнем, за исключением обострений, ассоциирующихся с постепенной утратой контроля по причине недостаточного лечения. В этом случае показано применение ингаляторов с возможностью пошагового усиления терапии за счет увеличения дозы и количества контролирующих препаратов.

- **Интермиттирующая бронхиальная астма (ступень 1)**
- Назначение базисных ЛС не показано. Применяют симптоматические ЛС не чаще 1 раза в неделю:
- Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут
- Или Тербуталин ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут
- или Фенотерол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут. Фенотерол необходимо с осторожностью применять в I триместре беременности.
- Перед предполагаемой физической нагрузкой или при контакте с аллергеном: Кромоглициевая кислота ингаляционно 5—10 мг (1—2 дозы) или Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы). **При этом необходимо учитывать, что кромоглициевая кислота противопоказана в I триместре беременности.**
- **Легкая персистирующая бронхиальная астма (ступень 2)**
- ЛС выбора:
- Беклометазона дипропионат ингаляционно 250 мкг (1 доза) 2 р/сут, длительно
- или Будесонид ингаляционно 200 мкг (1 доза) 2 р/сут, длительно или Флунизолид ингаляционно 250 мкг (1 доза) 2 р/сут, длительно или
- Флутиказон ингаляционно 50—125 мкг 2 р/сут, длительно ± Ипратропия бромид ингаляционно 40 мкг (2 дозы) 4 р/сут, длительно + Сальбутамол ингаляционно 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут.
- Альтернативные ЛС: Кромоглициевая кислота ингаляционно 5—10 мг (1—2 дозы) 4 р/сут, длительно или Недокромил натрия ингаляционно 2—4 мг (1—2 дозы) 2—4 р/сут, длительно или Теофиллин пролонгированного действия внутрь 200—350 мг 2 р/сут, длительно.

- ▣ **Персистирующая бронхиальная астма средней степени тяжести (ступень 3)**
- ▣ ЛС выбора:
- ▣ Беклометазона дипропионат ингаляци онно 250 мкг (1—2 дозы) 2—4 р/сут, длительно
- ▣ *или* Будесонид ингаляционн о 200 мкг (1 доза) 2—4 р/сут, длительно
- ▣ *или* Флунизолид ингаляционн о 500 мкг (2 дозы) 2— 4 р/сут, длительно
- ▣ *или* Флутиказон ингаляционн о 125 мкг (1 доза) 2—4 р/сут, длительно
- ▣ + Салметерол ингаляционн о 25—50 мкг (1—2 дозы) 2 р/сут, длительно
- ▣ или Формотерол ингаляционн о 12—24 мкг (1—2 дозы) 2 р/сут, длительно
- ▣ + Сальбутамол ингаляционн о 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут
- ▣ ± Теофиллин пролонгированног о действия внутрь 200—350 мг 2 р/сут.

- ▣ **Тяжелая персистирующая бронхиальная астма (ступень 4)**
- ▣ ЛС выбора:
- ▣ Беклометазона дипропионат ингаляци онно 250 мкг (1 доза) 4 р/сут, длительно
- ▣ или Будесонид ингаляционн о 200 мкг (1 доза) 4 р/сут, длительно
- ▣ или Флунизолид ингаляционн о 500 мкг (2 дозы) 4 р/сут, длительно
- ▣ или Флутиказон ингаляционн о 250 мкг (1 доза) 2—3 р/сут, длительно
- ▣ + Салметерол ингаляционн о 25—50 мкг (1—2 дозы) 2 р/сут, длительно или Формотерол ингаляционн о 12—24 мкг (1—2 дозы) 2 р/сут, длительно
- ▣ + Сальбутамол ингаляционн о 100—200 мкг (1—2 дозы) по потребности, но не более 4 р/сут
- ▣ ± Теофиллин пролонгированног о действия внутрь 200—350 мг 2 р/сут, длительно
- ▣ ± Метилпреднизолон внутрь 20—40 мг (в зависимости от тяжести процесса) 1 р/сут, длительно
- ▣ или Преднизолон внутрь 5—30 мг (в зависимости от тяжести процесса) 1 р/сут, длительно.