

Бронхообструктивный синдром

И.М.Вешкурцева

Тюменский государственный
медицинский университет

Причины БОС

- Бронхиальная астма
- ХОБЛ
- Инородное тело
- Опухоль



Патогенез СБО

- Спазм бронхиальной мускулатуры (холино-, адрено - влияния (астма)
 - цАМФ-цГМФ
 - простагландины - дилататоры
- Отек слизистой бронхов
- Гиперпродукция вязкого секрета



Цели фармакотерапии БОС

- Достижение и контроль над симптомами
- Предотвращение обострений
- Поддержание показателей функций ВД
- Отсутствие ограничения физической активности
- Отсутствие ПЭ и нежелательных реакций на ЛС

Ступенчатая терапия БА

- Основной принцип терапии БА – ступенчатый подход
- Выбор объема терапии на каждой ступени соответствует тяжести состояния
- При сохранении контроля над симптомами БА ≥ 3 месяцев – переход на ступень вниз
- При отсутствии контроля над симптомами БА – переход на ступень вверх

Ступень 1. Интермиттирующая БА (показатели до начала лечения)

- Симптомы < 1 раза в неделю
- Короткие обострения
- Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц
- Базисная терапия - не требуется
- β_2 -агонисты короткого действия - «по потребности»

Ступень 2. Легкая персистирующая БА (показатели до начала лечения)

- Симптомы > 1 раза в неделю, но < 1 раза в день
- Обострения могут снижать физ.активность, $<$ сон
- Ночные симптомы > 2 раз в месяц

- + Базисная терапия: ИГКС в малых дозах
- Или антагонист лейкотриенов
- Или теофиллин (медленного высвобождения)
- Или стабилизаторы тучных клеток (у детей)

Ступень 3 Персистирующая БА

средней тяжести (показатели до лечения) - 1

- Симптомы ежедневно
- Обострения могут снижать физ.активность, <сон
- Ночные симптомы > 1 раза в неделю
- Ежедневный прием β_2 - агониста короткого действия
- + Базисная терапия: ИГКС в средних/высоких дозах
- или **ИГКС (в низких дозах)+ β_2 - агонист длительного действия**
- Или ИГКС (в низких дозах)+ блокаторы лейкотриеновых рецепторов
- Или ИГКС (в низких дозах)+ ксантины медленного действия

Ступень 4. Тяжелая персистирующая БА (показатели до лечения)

- Симптомы ежедневно
- Частые обострения, ограничение физ.активн.
- Частые ночные симптомы
- Базисная терапия: ИГКС в средних/тах дозах + β_2
- агонист длительного действия
- Или + тиотропия бромид
- Или ИГКС в высоких дозах + блокаторы лейкотриеновых рецепторов + метилксантины длительного действия

Ступень 5. Тяжелая персистирующая БА (базисная терапия)

- + Тиотропия бромид
- ± Моноклональные антитела к Ig E
- Системные ГКС в низких дозах

Контроль над симптомами БА (GINA- 2016)

■ Симптомы:

1. Дневные симптомы > 2 р/неделя
2. Ночные пробуждения из-за БА
3. Потребность в короткодействующих бронхолитиках > 2 р/неделя
4. Любое ограничение активности из-за БА

Уровень контроля над БА (GINA- 2016)

- 1. Контролируемая БА – ничего из перечисленного**
- 2. Частично-контролируемая БА – 1 -2 из перечисленного**
- 3. Неконтролируемая БА – 3-4 из перечисленного**

ФТ БОС

- ЛС, облегчающие состояние пациента:
 - В2 – агонисты короткого действия
 - М-холинолитики короткого действия
 - Комбинированный препарат – Беродуал
 - Ксантины короткого действия

ФТ БОС

- ЛС, контролирующее течение заболевания:
 - Мембраностабилизаторы
 - Ингаляционные ГКС
 - В2 – агонисты длительного действия
 - М-холинолитики длительного действия
 - Ксантины пролонгированного действия
 - Антагонисты лейкотриенов

В₂-адреномиметики



- **Бронхообструкция!**
- **В-рецепторы в мелких и средних бронхах**
- **Наиболее мощные дилататоры**
- **> клиренс, стимуляторы сурфактанта**

- **Сальбутамол - > селективен (в 10 раз), слабее, малотоксичен**
- **Фенотерол - мощнее, < селективен, чаще ПЭ**

Пролонгированные В₂-адреномиметики

- **Сальметерол** (Серевент) – более селективен (в 200 раз), эффект ч/з 10-30 мин, длительность 12 часов, слабее (в 2,5 раза)
- **Формотерол*** (Форадил) - ч/з 1-5 мин, длительность 12 часов
- **Индакатерол*** (онбрез) – 1 раз в день
- **Олодатерол*** (стриверди респимат) – 1 раз в день

*эффект быстрый

Комбинированные препараты

- Флутиказон + Сальметерол = Серетид
- Будесонид + Формотерол* = Симбикорт, Форадил – комби, Формисонид-натив
- Беклометазон+формотерол* = Фостер
- Мометазон + формотерол* = Зенхейл
- Флутиказон + вилантерол = Релвар эллипта

- В₂АМ – активируют ГКС-R, а ИГКС - ↑ количество В₂-R

*эффект быстрый

Побочные эффекты В₂-адреномиметиков

- Тремор, тахикардия, ↑ АД (чаще фенотерол)
- ↑ уровня глюкозы (контроль при СД)
- ↓ уровня К
- Снижение эффекта – при бесконтрольном применении:
 - снижение чувствительности рецепторов
 - отечность слизистых
- Бесконтрольное применение может привести к статусу!

М-холинолитики

- **Блокада М₁, М₂ и М₃-R крупных и средних бронхов (ипратропия бромид)**
- **Бронходилятация, п/воспалительное действие**
- **Ночные приступы**
- **> эффект у пожилых (< В-рецепторов)**
- **ПВ – при ХОБЛ**
- **Слабее В-миметиков,**
- **Малотоксичны**
- **Нет потери эффекта**

М-холинолитики

- **Ипратропия бромид** – атровент - эффект медленнее – ч/з 5-30 мин, дольше -4-8 час.
- **Тиотропия бромид** (спирива) – селективно на М3-рецепторы- длительный эффект (до 24 час.), эффект медленный, базисная терапия ХОБЛ
- **Гликопиррония бромид** (сibri бризхалер) - селективно на М3-рецепторы- длительный эффект (до 24 час.), эффект быстрый (~5 мин), базисная терапия ХОБЛ

М-холинолитики

(комбинированные препараты)

- Ипратропия бромид + фенотерол = **беродуал***
- Ипратропия бромид + сальбутамол = **ипрамоп***
- Тиотропия бромид + олодатерол = **Спиолто
респимат****
- Гликопиррония бромид + индакатерол = **ультибро
Бризхалер****
- Умеклидиния броми + вилантерол = **Аноро
эллипта****
- Аклидиния бромид + формотерол = **дуаклир
дженуэйр****

*Для купирования приступа БОС

**Поддерживающая терапия ХОБЛ

Побочные эффекты М-холинолитиков

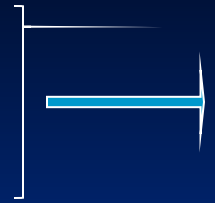
- При использовании высоких доз или при предрасположенности
 - Сухость во рту, запоры
 - Тахикардия
 - Задержка мочи у мужчин с ДГПЖ
 - ↑ в/глазного Д при закрытоугольной глаукоме
 - Аллергические реакции

Метилксантины

- Блокируют ФДА III, IV и V подтипов
- Блокада R-аденозина

→ Бронходилатация

- Повышение мукоцилиарного клиренса
- Стимуляция дыхания
- Диуретическое действие
- А/агрегантный эффект
- ↑ насыщение Hb кислородом
- ↓ Давления в МКК
- Аминофиллин, теofilлин: побочные эффекты, мониторинг концентрации



Пролонгированные ксантины

- 1 поколение 1 - 2 раза в сутки:
дурафиллин, теолонг, теодур, теопэк
- 2 поколение - 1 раз в сутки:
зуфилонг, унифил, филоконтин
- Полный эффект - на 3 день
- На их фоне аминофиллин не вводят

Побочные эффекты ксантинов

- Раздражение слизистой ЖКТ
- Гипотония
- Тахикардия, аритмии
- Кофеиноподобный эффект на ЦНС
- Повышение доз: дети (с 4 лет), курильщики
- Снижение доз: пожилые, СН, гипертермия, гипоальбуминемия, ИФН-терапия
- Показан только при статусе и тяжелом приступе БА

Стабилизаторы мембран тучных клеток

- Кромолин натрия (Интал) – эффект на 3-4 неделе;
- Недокромил натрия (Тайлед) – быстрее, в несколько раз сильнее;
- Кетотифен (Задитен) - + а/гистаминное действие
- Исключены из рекомендаций по лечению БА
- Аллергический ринит, конъюнктивит –у всех

Преимущества и ГКС

- Выражена местная п/воспалительная активность
 - Выраженная местная п/аллергическая активность
 - Выраженное п/отечное действие
 - ↑ мукоцилиарный клиренс
 - ↑ чувствительность В-рецепторов
 - Приступ астмы не снимают!
 - При статусе – неэффективны
- исключение
будесонид

К фармакодинамике и ГКС

- Биодоступность низкая – низкий риск системных ПЭ
- Не провоцируют остеопороз
- В комбинации с В₂-адреномиметиками – эффективнее высоких доз

Комбинированные препараты

- Флутиказон + Сальметерол = Серетид
- Будесонид + Формотерол* = Симбикорт, Форадил – комби, Формисонид-натив
- Беклометазон+формотерол* = Фостер
- Мометазон + формотерол* = Зенхейл
- Флутиказон + вилантерол = Релвар эллипта

- В₂АМ – активируют ГКС-R, а ИГКС - ↑ количество В₂-R

*эффект быстрый

Основные ИГКС

- **Беклометазон (БМ)**– классика, чаще системные ПЭ (активные метаболиты)
- **Будесонид**– можно при приступе (через небулайзер)
- **Флутиказона пропионат (ФП)** - меньше системных эффектов
- **Мометазон** - меньше системных эффектов, 1-2 р/сутки
- **Циклесонид (альвеско)** – меньше дозы, 1-2 раза /сутки

Побочные эффекты - 1

- Системные – чаще у беклометазона при использовании доз $> 800-1000$ мкг/сут у взрослых и > 400 мкг/сут у детей:
 1. Угнетение иммунитета
 2. Остеопороз
 3. Угнетение функции надпочечников
 4. ↑ уровня глюкозы
 5. ↑ в/глазного давления

Побочные эффекты - 2

- Местные – у всех ИГКС
 1. Кандидоз ротовой полости
 2. Осиплость голоса
 3. Першение в горле

Антилейкотриеновые средства

- Блокада лейкотриеновых рецепторов
- ↓ гиперреактивность бронхов
- ↓ образование слизи
- ↓ отек слизистой оболочки
- п/воспалительное действие

Зафирлукаст (АКОЛАТ) – с 5 лет

Монтелукаст (СИНГУЛЯР) – с 2 лет] **внутри**

Антилейкотриеновые средства

Показание: профилактика и длительное лечение БА, аспириновой БА, БА физ. нагрузки; купирование дневных и ночных симптомов аллергических ринитов.

ПЭ: АР, нейротоксичность, возбуждение, бессонница, утомляемость парестезии, редко – судороги, диспепсические проявления, повышенная кровоточивость, сердцебиение.

Современные препараты при БА

- Моноклональные а/т к Ig класса E
- Омализумаб (ксолар)
- Блокирует каскад аллергического воспаления
- При тяжелой неконтролируемой БА
- С 12 лет
- 1-2раза/в месяц п/к

Современные препараты при ХОБЛ

- Рофлумиласт – блокатор ФДЭ4 – п/воспалительное и бронхолитическое действие – базисная терапия тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ
- ↓ частоту обострений
- Внутрь 500 мг – 1раз/сутки
- ПЭ (16%): диспепсия (10,4%), ↓ m тела (3,4%), головная боль (1,7%)

Стадии «астматического статуса»

- Компенсации
- «Немого легкого»
- Гипоксемической комы

*Лечить грамотно, не доводить до
статуса!*

Лечение «астматического статуса»

- Оксигенотерапия (30-40% O₂)
- Сальбутамол, беродуал (небулайзер)
-
- ГКС быстрого действия (каждые 2-3 часа в/в)
- Теофиллин (в/в капельно, 3-6 мг/кг)
- Натрия гидрокарбонат (4%)
- Наркоз, бронхоскопия

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

- Кашель – сложный защитный рефлекс, возникающий в ответ на механическое или химическое раздражение рецепторов гортани и нижних дыхательных путей и регулирующийся кашлевым центром в продолговатом мозге

Лекарственные средства, используемые при кашле

1. П/кашлевые – при мучительном, «истошающем» кашле:

А) центрального действия –

1. Наркотические - кодеин, этилморфин – редко (онкозаболевания, при бронхоскопии)
2. Ненаркотические - бутамират (синекод), глауцин (глаувент), окселадин (тусупрекс), пентоксиверин (седотуссин) - коклюш

Б) периферического действия – преноксдиазин (либексин), типепидин (битиодин), леводропропизин (левопронт)

П/п – БОС, гиперпродукция слизи, легочные кровотечения

Лекарственные средства, используемые при кашле

2. Поверхностно-активные ЛС :

- *Амброксол, Бромгексин* – разжижают мокроту, отхаркивающий эффект, стимуляторы синтеза сурфактанта

3. Муколитики: *Ацетилцистеин* –
разрывает полимерные связи мокроты
→ разжижение

+ а/оксидантное действие,

Лекарственные средства, используемые при кашле

4. Мукорегуляторы: *Карбоцистеин* – восстанавливает физиологическое соотношение муцинов при вязкой гнойной мокроте;

5. Протеолитические ферменты – недопустимы!

Поверхностно-активные ЛС

■ *Бромгексин, Амброксол*

Бромгексин Подвергается метаболизму в печени, основной активный метаболит – АМБРОКСОЛ

1. Муколитический эффект - активация гидролизующих ферментов;

-↑ синтеза серозного компонента слизи

2. Мукокинетическое действие - ↑ функции реснитчатого эпителия

3. ↓ высвобождение гистамина → не провоцирует БОС

Поверхностно-активные ЛС

■ *Бромгексин, Амброксол* -

4. Местное п/воспалительное, п/отечное действие - ↓ выброс воспалительных цитокинов
5. ↑ синтез и ↓ распад сурфактанта
6. Амброксол увеличивает концентрацию амоксициллина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина в легочной ткани

Мукорегуляторы

- **Карбоцистеин** – активация трансферазы → ↓ кислых мукополисахаридов → ↓ вязкости мокроты
- ↓ количества до N бокаловидных клеток → ↓ синтеза слизи
- Улучшение мукоцилиарного клиренса
- Восстановление секреции Ig A
- П/воспалительное и а/оксидантное действие

Муколитики

■ *Ацетилцистеин*

1. Муколитический эффект – разрушает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов
2. Антиоксидантный эффект (за счет SH-групп)
3. ↓ колонизацию слизистой оболочки ДП м/о
4. Детоксицирующий эффект (*способствует синтезу глутатиона*) *Антидот парацетамола*

Муколитики

■ *Ацетилцистеин*

■ НО! При длительном применении:

1. ↓ мукоцилиарный клиренс
2. ↓ секрецию Ig A
3. ↑ бронхиальную гиперреактивность → в 30% случаев возможен БОС
4. Осторожно: при БА, ХОБЛ!
5. Фармацевтически несовместим с АБ (П, ЦС, ТЦ необходимо принимать через ≥ 2 ч после приема п/о АЦЦ)

Лекарственные средства, используемые при кашле

4. Отхаркивающие средства –

стимулируют образование и отхождение мокроты - при сухом и малопродуктивном кашле

А) Рефлекторного действия – мукалтин, солодка, истод, подорожник, мать-и-мачеха, алтей, термопсис.

Лекарственные средства, используемые при кашле

4. Отхаркивающие средства – стимулируют образование и отхождение мокроты - при сухом и малопродуктивном кашле

Б) Резорбтивного действия – натрия и калия йодид (аллергия к I_2)!, натрия гидрокарбонат, терпингидрат



Будьте здоровы !