



Клиническая фармакология бронхолитических препаратов

Бронхообструктивные заболевания у детей

- Синдром бронхиальной обструкции - наиболее частая причина дыхательных расстройств у детей
- Острый бронхообструктивный синдром является причиной госпитализации более чем 500.000 детей в России ежегодно

Изменения бронхолегочной системы в период приступа

- спазм мелких бронхов и бронхиол
- отек подслизистого слоя
- наличие отечной жидкости в просвете альвеол
- клеточная инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя
- гиперсекреция слизи

Механизм развития воспаления

Респираторные вирусы



Цилиндрический мерцательный эпителий
дыхательных путей



Медиаторы воспаления: гистамин, брадикинин,
лейкотриены, фактор активации тромбоцитов



Повышение сосудистой проницаемости
Влияние на рецепторы дыхательных путей



Миграция клеток воспаления

Воспалительные медиаторы действуют на различные рецепторы

Ранняя фаза аллергического процесса -

ТК, макрофаги

PGF₂ α , PGE₂, тромбоксан

Увеличение выделения ацетилхолина из холинергических нервов

Холинергическая бронхоконстрикция

Выделение нейропептидов (субстанция Р, нейрокинин А)

Нейрогенное воспаление

Холинергическая иннервация является преобладающим контролирующим фактором нормальной физиологии легких

бронхомоторный тонус
секреция подслизистыми
железами
цилиарной активности
эпителиальных клеток.



формирование
бронхообструктивного
синдрома,
бронхиальной
гиперреактивности.

Холинергические нервы

- Стимуляция холинергических парасимпатических нервов вызывает бронхоконстрикцию
- Антихолинергические препараты ингибируют бронхоконстрикцию, блокируя холинергические рецепторы на поверхности тучных клеток и ингибируют выделение медиаторов

Адренергическая иннервация помогает справляться с чрезвычайными ситуациями:

- α - рецептор - вазоконстрикция
- $\beta 1$ - рецептор - увеличение ЧСС
- $\beta 2$ - рецепторы - релаксация гладкой мускулатуры бронхов, ингибирование выделения медиаторов воспаления, блокирование действия медиаторов на клетки (гладкомышечные, эпителиальные, секретирующие)

Лекарственные средства

- **Препараты для базисной терапии:**
контроль
заболевания
- **Препараты для симптоматической терапии:**
снятие
симптомов

Препараты для симптоматической терапии

Короткодействующие β -2 агонисты

- Салбутамол
- Фенотерол

M-холинолитики

- Ипратропиум бромид

Ксантины

- Эуфиллин

Комбинированные (КДБА + антихолин. препараты)

- фенотерол+ипратропиум

Системные кортикостероиды

- преднизолон

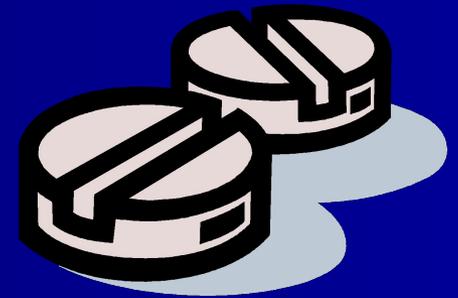
Ингаляционные кортикостероиды (через небулайзер)

- будесонид-небулы

Препараты для базисной терапии

■ Кромоны

- Кромогликат натрия
- Недокромил натрия



■ Ингаляционные глюкокортикостероиды

- Беклометазона дипропионат (БДП)
- Будесонид
- Флутиказона пропионат

Атровент (раствор для ингаляций)

- Препарат первого выбора для небулайзерной терапии обострений и для длительной профилактики обострений ХОБЛ
- Не вызывает привыкания при длительном приеме
- Самый безопасный бронходилататор
- Обладает уникальным преимуществом для группы больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

Ипратропия бромид, окситропия бромид -

антихолинергические
бронходилататоры- альтернативные
бронходилататоры при развитии
побочных эффектов на β_2 -агонисты.

- Применение ипратропия совместно с ингаляционными β_2 -агонистами приводит к статистически значимому улучшению функции легких при острой астме и значительно снижает риск госпитализации.

Бета-2-агонисты короткого действия

- препараты «скорой помощи» при
бронхиальной астме



Фенотерол имеет большую по
сравнению с сальбутамолом
активность и более длительный
период полувыведения

Фенотерол

**Беротек Н (фенотерол)
не обладает достаточной бета-2-селективностью.**

**Все бета-2-агонисты короткого действия,
применяемые
в настоящее время,
сальбутамол, фенотерол, тербуталин
являются бета-агонистами второго поколения**

**По химической структуре все они
полностью не утратили бета-1-активности**

Выводы

- Беротек (Фенотерол) обладает более мощным бронхолитическим действием, чем сальбутамол
- К Беротеку (фенотеролу) не возникает толерантности в отличие от сальбутамола
- Препараты содержащие фенотерол (Беротек/Беродуал) должны применяться для снятия и предупреждения бронхоспазма и лечения обострений ОБЛ
- В детской практике количество побочных действий при применении сальбутамола больше, чем у фенотерола
- Десятилетия клинического применения говорят о безопасности применения фенотерола в т.ч. по воздействию на ССС

Препараты для базисной терапии

- **Длительно действующие β -2 агонисты (ДДБА)**
 - Салметерол
 - Формотерол
- **Ксантины замедленного высвобождения**
 - Теофиллин

Длительно действующие B₂-агонисты: эволюция концепции

- **Международный консенсус 1992:** не обсуждались
- **GINA 1995:** Препараты, контролирующие симптомы БА. Необходимы дальнейшие исследования для определения их роли и места при БА.
- **GINA 2002: пролонгированные B₂ - агонисты:**
 - Не используются для монотерапии!
 - Применяются совместно с ИГКС
 - Улучшают контроль над БА
 - Позволяют снизить дозы ИГКС

Клиническая эффективность Пульмикорта суспензии при бронхиальной астме у детей

Снижение потребности в применении
системных стероидов

Снижение частоты обострений

Улучшение функции легких

Снижение продолжительности
госпитализаций

Безопасность при применении у детей

Не влияет на функцию надпочечников

Не приводит к развитию остеопороза

Не угнетает линейный рост

Пульмикорт суспензия для небулайзера

Предназначен для поддерживающей противовоспалительной терапии БА у детей от 6 месяцев



Отделение пульмонологии



Отделение реанимации



Скорая помощь



Поликлиники

Пульмикорт суспензия

Рекомендуемые дозы:

Начальная дозировка (дети от 6 месяцев):
0,25-0,5 мг/день

Дозировка при поддерживающем лечении
(дети от 6 месяцев): 0,25-2 мг/день

Пульмикорт суспензия

препарат входит в перечень ДЛО

0,25 мг будесонида/1 мл

0,5 мг будесонида/1 мл

1 контейнер содержит 2 мл.

В упаковке 20 контейнеров.

Режим дозирования: 1 или 2 раза в сутки

Эквивалентные суточные дозы ИКС в зависимости от возраста

Суточные дозы (μg)	Низкие		Средние		Высокие	
	>12лет	<12лет	>12лет	<12лет	>12лет	<12лет
Beclomethasone-CFC	168-504	84-336	504-840	336-672	>840	>672
Beclomethasone-HFA	80-320	80-160	240-480	160-320	>480	>320
Budesonide-DPI	200-600	100-400	600-1200	400-800	>1200	>800
Budesonide-Neb	---	500	---	1000	---	2000
Flunisolide	500-1000	500-750	1000-2000	1000-1250	>2000	>1250
Fluticasone	88-264	88-176	264-660	176-440	>660	>440
Triamcinolone acetonide	400-1000	400-800	1000-2000	800-1200	>2000	>1200

Беродуал (раствор для ингаляций)

- Расширенный спектр применения, включающий БА,ХОБЛ и их сочетание у одного больного
- Более мощный бронхолитический эффект, чем при отдельном использовании компонентов
- Более длительный бронхолитический эффект, чем у каждого из компонентов
- Минимальный риск побочных эффектов за счет содержания малой дозы 2-симпатомиметика
- Удобство и экономичность лечения

Выбор ингаляционного бронхолитика

Частота госпитализации (%)

Ипратропиум бромид
+ β_2 -агонист
Контроль (β_2 -агонист)

**Снижение риска госпитализации у детей больных
бронхиальной астмой**

Эффективность бронхорасширяющей терапии

Беродуал

Традиционный комплекс (эуфиллин)

Частота развития побочных эффектов



Беродуал® Н

Дозированный аэрозоль

Новая форма - дополнительные преимущества:

- ❑ улучшенная воспроизводимость дозы;
- ❑ проще техника ингаляции;
- ❑ нет охлаждающего действия фреона;
- ❑ более мелкий размер частиц.

Препараты для базисной терапии

- Комбинированные препараты (ИГКС+ДДБА)
 - Флутиказона пропионат + салметерол
 - ✓ Серетид
 - Будесонид + формотерол
 - ✓ Симбикорт

Синергизм действия салметерола и флутиказона пропионата

- Кортикостероиды увеличивают синтез β_2 -рецепторов и предотвращают развитие толерантности (привыкания) к β_2 -агонистам
- Длительно действующие β_2 -агонисты повышают чувствительность глюкокортикоидных рецепторов, увеличивают их перемещение в ядро и длительность пребывания в ядре клетки
- Эти механизмы лежат в основе синергизма действия пролонгированных β_2 -агонистов и ингаляционных кортикостероидов, применяемых в комбинации

Серетид: безопасность применения

- За 4,9 млн пациентов-лет * использования Серетида сообщений о развитии новых нежелательных явлений не было
- Безопасность и переносимость Серетида были подтверждены в клинических исследованиях у 37,000 пациентов

Главные преимущества комбинированной терапии ИГКС и ДДБА

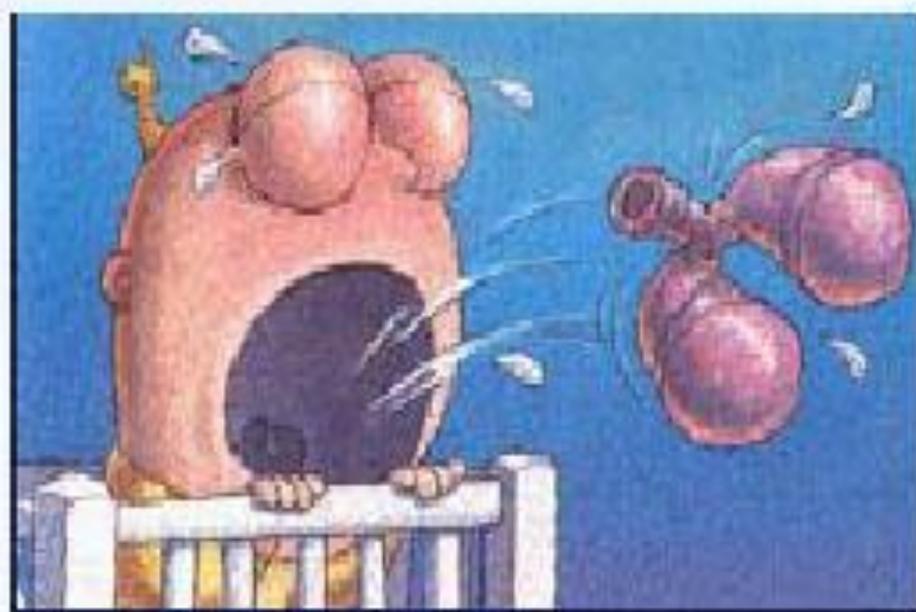
- Увеличение эффективности лечения БА при использовании более низких доз ИГКС
- Предупреждение выборочного прерывания пациентом использования ИГКС по мере исчезновения симптомов
- Упрощение выполнения пациентом назначений врача

Кашель – общие сведения

Кашель – физиологический рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей.

Кашель – один из характерных симптомов, имеющих место при заболеваниях респираторного тракта.

При кашле скорость воздушного потока может достигать **480 км/ч**.



Препараты для лечения кашля

➤ Муколитики

Изменяют структуру слизистого секрета, делая его менее вязким, тем самым облегчая его выведение посредством реснитчатого эпителия.

Главным образом используются при влажном/продуктивном кашле.

➤ Отхаркивающие средства

Предназначены для увеличения объема секрета слизистой дыхательных путей, что улучшает его выведение реснитчатым эпителием, а также во время кашля.

Главным образом используются при влажном/продуктивном кашле.

➤ Противокашлевые средства

Препараты центрального действия повышают порог чувствительности кашлевого центра в головном мозге.

Препараты периферического действия снижают чувствительность рецепторов дыхательных путей.

Главным образом используются при сухом/непродуктивном кашле.

Механизм действия муколитиков

Классификация:

- Средства, влияющие на вязкость мокроты, обладающие антиоксидантной активностью: ацетилцистеин
- Влияющие на вязкость мокроты и синтез сурфактанта: амброксол, бромгексин
- Влияющие на продукцию бронхиального секрета: карбоцистеин
- Протеолитические ферменты (их использование считается нерациональным в связи с возможным повреждением легочного матрикса и высоким риском серьезных побочных эффектов, таких как кровохарканье)

В настоящее время широкое клиническое применение имеют муколитики, в состав которых входит ацетилцистеин или амброксол.

АЦЦ®

Действующее вещество:

ацетилцистеин

АЦЦ является производным
природной аминокислоты
цистеина
(N-ацетил-L-цистеин)

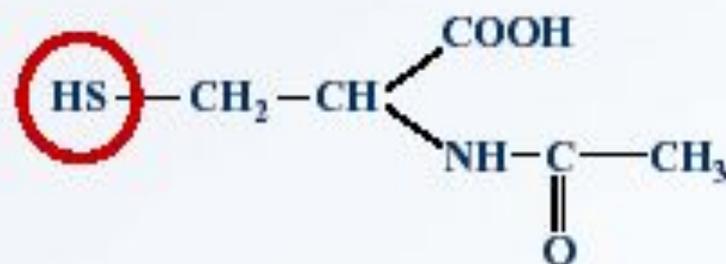
АЦЦ оказывает тройное
фармакологическое
действие:

- Муколитическое
- Антиоксидантное
- Антитоксическое



АЦЦ® Муколитическое действие

- Наличие в структуре АЦЦ сульфгидрильных групп способствует разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к уменьшению вязкости слизи



- АЦЦ проявляет муколитическую активность в отношении любого вида мокроты – слизистой, слизисто-гноной, гноной
- Разжижая густой вязкий секрет, АЦЦ облегчает отделение мокроты и значительно смягчает кашель
- АЦЦ способен снижать адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов, благодаря уменьшению вязкости мокроты и увеличению мукоцилиарного транспорта

АЦЦ® Фармакокинетика

- АЦЦ хорошо абсорбируется при пероральном приеме
- Из-за высокого эффекта «первого прохождения» через печень биодоступность АЦЦ составляет около 10%
- Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1 час
- Период полувыведения из плазмы равен 2 часам
- Ацетилцистеин и его метаболиты выводятся в основном почками

АЦЦ® Режим дозирования

	Муколитическая терапия	Муковисцидоз
Взрослые и подростки старше 14 лет	2-3 раза в день по 200 мг или 600 мг 1 раз в день (400-600 мг в день)	3 раза в день по 200 мг (600 мг в день)
6-14 лет	2 раза в день по 200 мг или 3 раза по 100 мг (300-400 мг в день)	3 раза в день по 200 мг (600 мг в день)
2-5 лет	2-3 раза в день по 100 мг (200-300 мг в день)	4 раза в день по 100 мг (400 мг в день)

Пациентам с муковисцидозом и весом тела более 30 кг можно принимать дозу до 800 мг в день.

Применять после еды.

АЦЦ® Режим дозирования

	Детям	Взрослым
Парентерально	По 150 мг (1/2 ампулы) 1-2 раза в сутки	По 300 мг (1 ампула) 1-2 раза в сутки

- Вводят в/в (предпочтительнее капельно или медленно струйно – в течение 5 мин) или в/м
- В случае показаний для проведения парентеральной терапии для детей младше 6 лет дневная доза должна составлять 10 мг/кг массы тела
- Для в/в введения раствор дополнительно разбавляют 0,9% раствором NaCl или 5% раствором глюкозы в соотношении 1:1

АЦЦ® Побочные действия

- В редких случаях – головные боли, стоматиты, шум в ушах
- Крайне редко – диспепсические явления
- В единичных случаях – аллергические реакции, включая бронхоспазм (преимущественно у пациентов с гиперреактивностью бронхов)

Амброгексал

Обладает муколитическим и отхаркивающим действием:
облегчает и устраняет кашель.

- Действующий компонент Амброгексала – **амброксол**
- Амброксол является активным метаболитом бромгексина – синтетического производного алкалоида вазицина
- Амброксол проявляет действие, аналогичное бромгексину, однако превосходит последний по скорости наступления эффекта и клинической эффективности

Амброгексал Механизм действия

Механизм действия амброгексала многофакторный:

Стимулирует образование бронхиального секрета пониженной вязкости

- за счет нормализации компонентов мокроты
- за счет активации гидролизующих ферментов, разжижающих влажный секрет

Улучшает выведение мокроты

- за счет усиления двигательной активности мерцательного эпителия

Увеличивает содержание сурфактанта – фактора, необходимого для поддержания целостности и физиологической функции легочной ткани

- за счет ускорения его синтеза и секреции с одновременным торможением его распада

Амброгексал Механизм действия

- Сурфактант:
- Будучи одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов
- Усиливает активность ресничек мерцательного эпителия, что в сочетании с улучшением реологических свойств бронхиального секрета приводит к эффективному очищению дыхательных путей

Оказывая положительное влияние на сурфактант, амброксол повышает мукоцилиарный транспорт и в сочетании с усилением секреции гликопротеидов (мукокинетическое действие) дает выраженный отхаркивающий эффект.

Амброгексал Фармакокинетика

- При пероральном приеме Амброгексал быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта
- Биодоступность составляет около 80%. Наиболее высокая концентрация препарата обнаруживается в легких
- Препарат метаболизируется в печени
- Выводится преимущественно через почки (90%)

Амброгексал Режим дозирования

Применять после еды.

	Дети до 2-х лет	2-5 лет	5-12 лет
Таблетки			По 15 мг (1/2 табл.) 3 раза в день
Сироп	По 7,5 мг (1/2 мерной ложки) 2 раза в день	По 7,5 мг (1/2 мерной ложки) 3 раза в день	По 15 мг (1 мерная ложка) 1-2 раза в день

Амброгексал

	Дети старше 12 лет и взрослые
Таблетки	30 мг (1 табл.) 3 раза в день
Сироп	По 30 мг (2 мерные ложки) в первые 2-3 дня, далее по 30 мг 2 раза в день или по 15 мг 3 раза в день

- Возможная максимальная доза для взрослых – по 60 мг 2 раза в день
- **Ретард-капсулы:** 75 мг (1 капсула) 1 раз в день утром или вечером после еды

Амброгексал

	Дети до 2-х лет	2-5 лет	5-12 лет	Старше 12 лет
Раствор для приема внутрь 1 мл (20 капель) содержит 7,5 мг амброксола	По 7,5 мг (20 капель) 2 раза в день	По 7,5 мг (20 капель) 3 раза в день	По 15 мг (40 капель) 1-2 раза в день	По 30 мг (80 капель) в первые 2-3 дня, далее по 30 мг 2 раза в день или по 15 мг 3 раза в день
Для ингаляций	15 мг (40 капель) 1-2 раза в день		15-22,5 мг (40-60 капель) 1-2 раза в день	