

Клініко-фармацевтичні аспекти в пульмонології

Завідувач кафедри клінічної фармації,
фармакотерапії та УЕФ

Запорізького державного медичного
університету,

професор Білай Іван Михайлович

Email: belay_im@mail.ru

План

1. Бронхиальная астма. Этиология. Патогенез. Фармакотерапия.
2. Клинико-фармакологическая характеристика симпатомиметиков, м-холиноблокаторов, ингибиторов фосфодиэстеразы.
3. Лечение ингаляторными формами глюкокортикоидов.
4. Клиническая фармакология ингибиторов лейкотриенов.
5. Отхаркивающие средства.
6. Фармакотерапия хронического бронхита.
7. Фармакотерапия острого бронхита.
8. Пневмония, клиническая картина и фармакотерапия.
9. Фармакотерапия туберкулеза.

Бронхиальная астма (БА)

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся измененной реактивностью бронхов, обусловленной иммуно-логическими и (или) неиммуно-логическими механизмами, обязательным клиническим признаком которого является приступ удушья и (или) астматический статус.

Этиология.

Факторы риска (внешние):

Домашняя пыль

Аллергены

Холодный воздух

Физическая нагрузка

Метеорологические перепады

Факторы риска(внутренние):

Генетическая предрасположенность

Атопия бронхов

Гиперреактивность бронхов

Патогенез

Имунологические
(аллергологические)
механизмы

Неимунологические
механизмы

Реакции
немедленного или
реактивного типа

Высвобождение
гистамина при
применении
миорелаксантов,
блокаторов H₂-
рецепторов,
антибиотиков,
избыточного
употребления
продуктов
кислой капусты

Ig E – зависимая
дегрануляция
тучных клеток

Выделение
медиаторов
аллергических
реакций

Бронхоспазм
гиперсекрецию
бронхиальной
слизи,
восприимчивость
β₂-
адренорецепторов
бронхиального
дерева

Стимуляция
n. vagus

**Шумное
дыхание**

**Бронхо-
спазм**

**Гипер-
секреция
бронхиал
ь-ной
слизи**

**Клиниче
с-кая
картина**

**Приступ
экспиратор
-ного
удушья**

**Кашель без
выделения
мокроты**

Фармакотерапия

Этиологическое лечение – устранение контакта с выявленным аллергеном.

Патогенетическое лечение:

✓ бронходилататоры (препараты для профилактики и купирования синдрома бронхиальной обструкции)

β-адреномиметики

- α- и β-стимуляторы: адреналин, эфедрин
- β₁- и β₂-адреномиметики: изадрин, орципреналин
- β₂-адреномиметики: сальбутамол, фенатерол, салметерол

Фармакодинамика

Стимуляция β_2 -адренорецепторов бронхов, которые активируют аденил-атциклазу и в конечном итоге вызывают расслабление мышц бронхов

Побочные эффекты

Тахикардия

Увеличение АД

Нарушение микроциркуляции

Гипергликемия

Тремор

Задержка мочи

Синдром «рикошета»

Синдром замыкания легких

Синдром «Пенного легкого»

Взаимодействие

Синергидной является комбинация β -АМ с эуфилином, ГК, адреналина с эфедринном, но происходит также потенцирование их нежелательных эффектов

ВВ! Нельзя сочетать β -АМ с сердечными гликозидами, средствами для наркоза, гиполипидемическими средствами.

Выбор препарата

Ингаляционные формы – при наличии сердечно сосудистых заболеваний рекомендуют назначать β_2 -АМ

- ✓ Сальматерол
- ✓ Формотерол
- ✓ Вольмакс

Противопоказания

Абсолютные:

повышенная чувствительность к препарату

Относительные:

- артериальная гипертензия
- стенокардия
- гипертириоз
- тахикардия

М-холиноблокаторы

Фармакодинамика блокируют м-холино-рецепторы гладкомышечных и секретор-ных клеток бронхов, не оказывают влияние на двигательную активность мерцательного эпителия трахеи

Побочное действие:

сухость во рту, редко диплопия.

Противопоказания:

закрытоугольная глаукома,
гиперплазия предстательной железы.

Взаимодействие:

синергизм с β -АМ и
антигистаминными

Ингибиторы фосфодиэстеразы

I поколение: теопэк, теодур, дуорофиллин, ретафиллин, слофиллин, филлобида, теотард, теобилонг, слобид, вентакс.

II поколение: тео-24, унифил, филлоконтин, дилатран, эуфилонг.

Фармакодинамика

Блокирует аденозиновые 1-рецепторы бронхов и симпатических, пресимпатических окончаний. Ингибирует фосфодиэстеразу III, IV, V типов в ГМК бронхов – как следствие развивается бронходилатация.

Побочные эффекты

Тошнота

Сердцебиение

Тремор

Головная боль

Головокружение

Нарушение сна

Противопоказания

Гипертензия

Пароксизмальная тахикардия

Желудочковая экстрасистолия

Острый инфаркт миокарда

Атеросклероз

Судорожные приступы в анамнезе

Взаимодействие

Потенцируют бронхолитическое действие β_2 -АМ, действие стимулятора секреции пепсина и соляной кислоты, мочегонных средств.

При совместном введении с бензилпенициллином происходит его инактивация. Интоксикация сердечными гликозидами при совместном введении.

Глюкокортикоиды

```
graph TD; A[Глюкокортикоиды] --> B[Ингаляционные формы]; A --> C[Для внутреннего или парентерального введения];
```

**Ингаляционные
формы**

**Для внутреннего
или
парентерального
введения**

Лечение ингаляторными формами глюкокортикоидов

- I поколения:

Бекламетазона дипромионат (бекломет, бекотид) – в одной дозе 50-100 мкг, 2-4 разовые дозы.

- II поколения:

Будосенид – аэрозоль препарат продленного действия в капсулах (12 час.), 2 раза в сутки по 200 мкг.

Флунисолид – 250 мкг, 2 вдоха утром и вечером.

Флютиказона пропионат – дозированный аэрохоль в дозе 100-1000 мкг 2 раза в день.

Фармакодинамика

Тормозят процессы экссудации, восстанавливают реакцию β -АР на катехоламины, препятствуют взаимодействию иммуноглобулина Е с Fe-рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов, тормозят фосфолипазу А₂, что приводит к уменьшению образованию медиаторов анафилаксии.

При СБО ингаляционные ГК обеспечивают противоотечный эффект, предупреждают бронхоспазм, снижают продукцию улучшают эвакуацию густой, вязкой мокроты.

Побочные эффекты

Осиплость голоса, кашель

Кандидоз ротовой полости

Аллергия, появление «розовых угрей»

Обострение гастрита, язвенной болезни

Взаимодействие

Синергизм с β 2-АМ, эуфилином.
Фенобарбитал, дифенин,
рифампицин ускоряют
биотрансформацию ГК.



Системная глюкокортикоидная терапия

Группа преднизолона

Группа триамциналона

Группа дексаметазона

Мембраностабилизирующие средства

Кромолин натрия (интал, ламудал, кромолин)

Недокромил натрия (тайлед)

Кетотифен (задитен)

Фармакодинамика

Предупреждает попадание кальция в тучные клетки, так как препятствуют раскрытию кальциевых каналов. Этим они ограничивают освобождение гистамина, лейкотриенов, фактора активирующего образование тромбоциты, катионных белков из эозинофилов. Блокируют хлорные каналы мембран. Установлено, что транспорт хлора в цитоплазму тучных клеток (мастоцитов) вызывает гиперполяризацию мембраны, необходимую для поступления кальция. Выход хлора из нейроцитов стимулирует деполяризацию нервных окончаний, повышают активность блуждающего нерва и стимулируют секрецию нейропептидов с – волокнами, что приводит к рефлекторному бронхоспазму.

Фаракодинамика

Препараты оказывают преимущественное влияние на патохимическую стадию реакций гиперчувствительности I типа. Ликвидируют отек слизистой оболочки бронхов, предупреждают, но не устраняют спазм гладкой мускулатуры.

Побочное действие

Першение, кашель, охриплость голоса, сухость в горле

Бронхоспазм при ингаляции порошка

Аллергические реакции

Взаимодействие

Эффект увеличивается, если у больного предварительно снят бронхоспазм с помощью β_2 -АМ. Данные препараты можно сочетать со всеми другими средствами профилактики СБО

Кетотифен

Фармакодинамика:

Способность блокировать гистамино-вые₁ –рецепторы и оказывает депримирующее действие на ЦНС и предупреждает бронхоспазм, вызванный аллергенами и неспецифическими провоцирующими факторами.

Нежелательные эффекты

Сонливость

Сухость во рту снижение секреции
бронхиальных желез

Повышение аппетита и снижение массы
тела

Обратная тромбоцитопения

Ингибиторы лейкотриенов

Эти препараты назначаются для профилактики и базисной терапии атопической и аспириновой БА, астмы физического усилия и индуцированной холодным вакуумом

Зафируласт блокирует лейкотриеновые рецепторы (Сн,Ен,Дн), препятствуя возникновению соответствующих лейкотриенов.

Применяют внутрь до еды 2 раза в сутки.

Элиминация происходит в печени (90 %), поэтому при хр. печеночной недостаточности требует коррекции режима дозирования. **Нельзя применять одновременно** с ацетилсалициловой кислотой, эритромицином и теофиллином. Можно комбинировать с β_2 -АМ, ГК и стабилизаторами мембран тучных клеток

Побочные эффекты

Головная боль

Диспепсические расстройства

Повышение активности триамина в
плазме крови

Аллергические реакции

Респираторная инфекция

Пронлукаст и **монтелукаст**, последний назначают 1 раз в сутки, - близки к зафирлукасту.

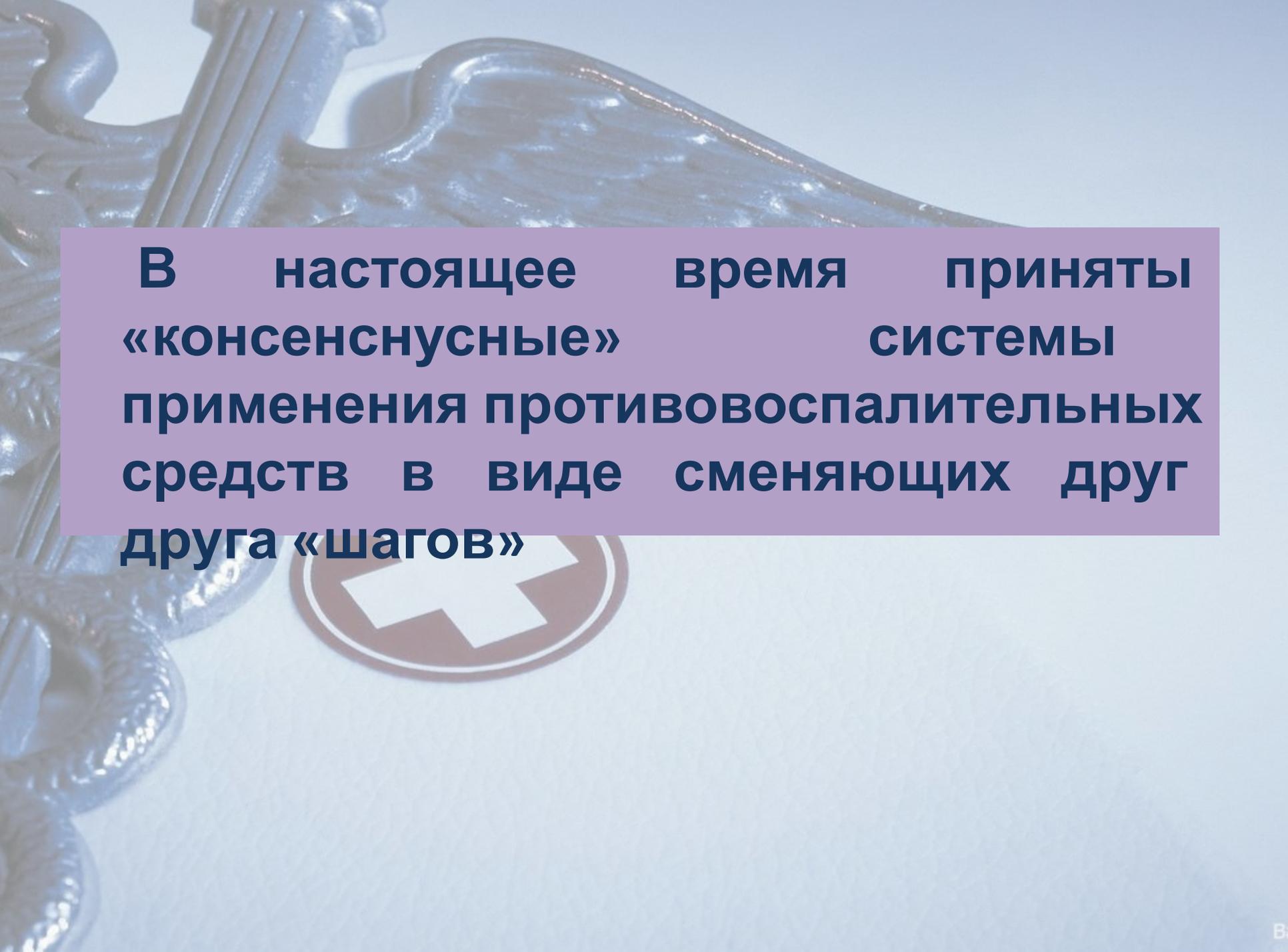
Знулетон ингибирует липооксигеназу – фермент липооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты. В р-те снижается синтез лейкоцитотриенов Ан, Вн, Сн, Дн и Ен. Вводят 4 раза в сутки.

Отхаркивающие средства

При обострении могут применяться эпизодически и кратковременно. Лучше использовать регидранты (растворы калия йодида, натрия гидрокарбоната) и бромгексин.

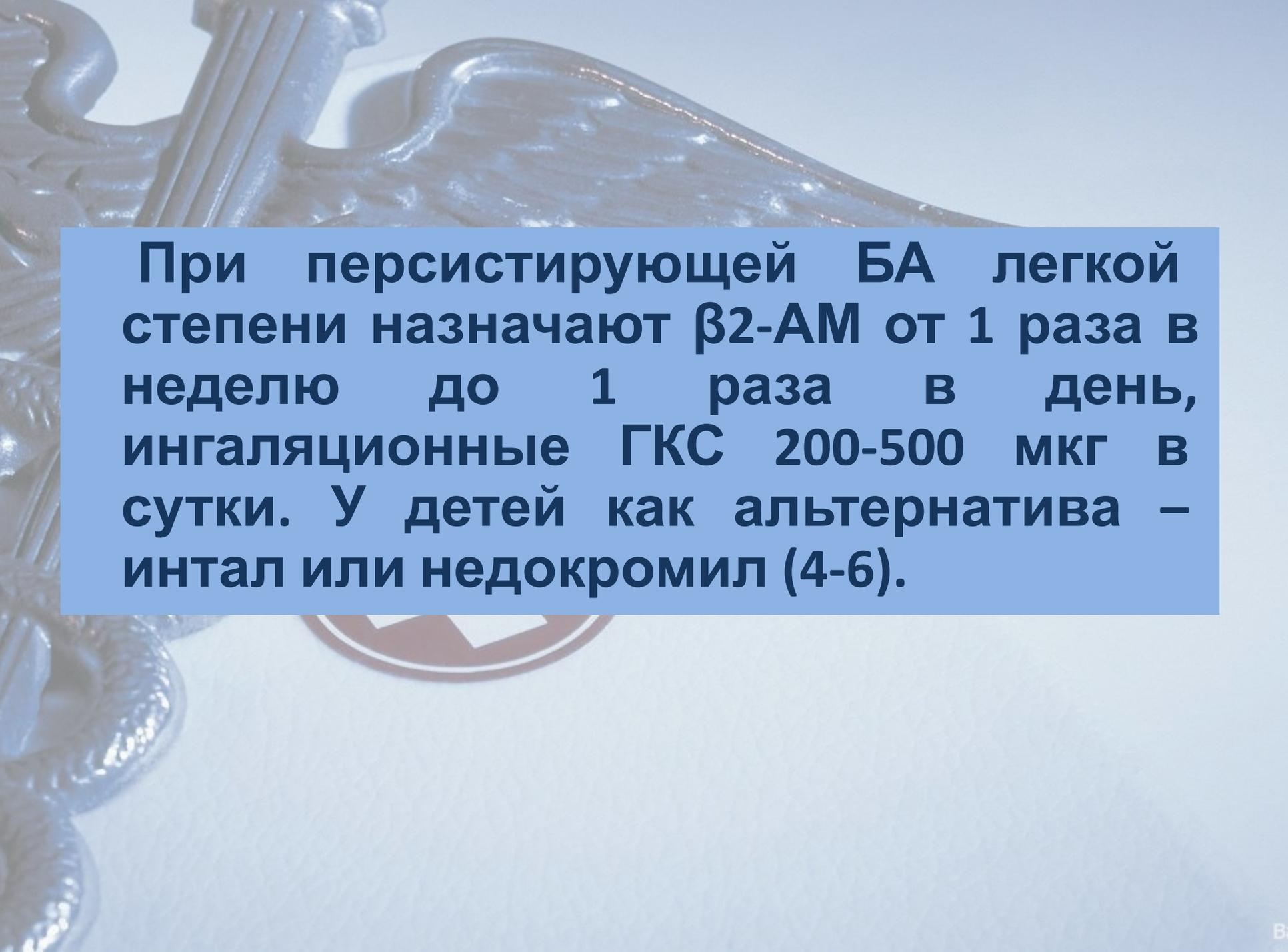
При неэффективности бронходилататоров существуют **альтернативные варианты**. Отмечено бронходилатирующее действие фуросемида, ингаляции (25 мг) при приступах БА физического усилия. Аминазин (в/в 0,6 мг/кг) проявляет антагонизм с кальцием, холинолитические свойства, способен угнетать дыхательный центр.

Недавно появился **фенспирид** (эреспал) бронхолитик с папавериноподобным действием.

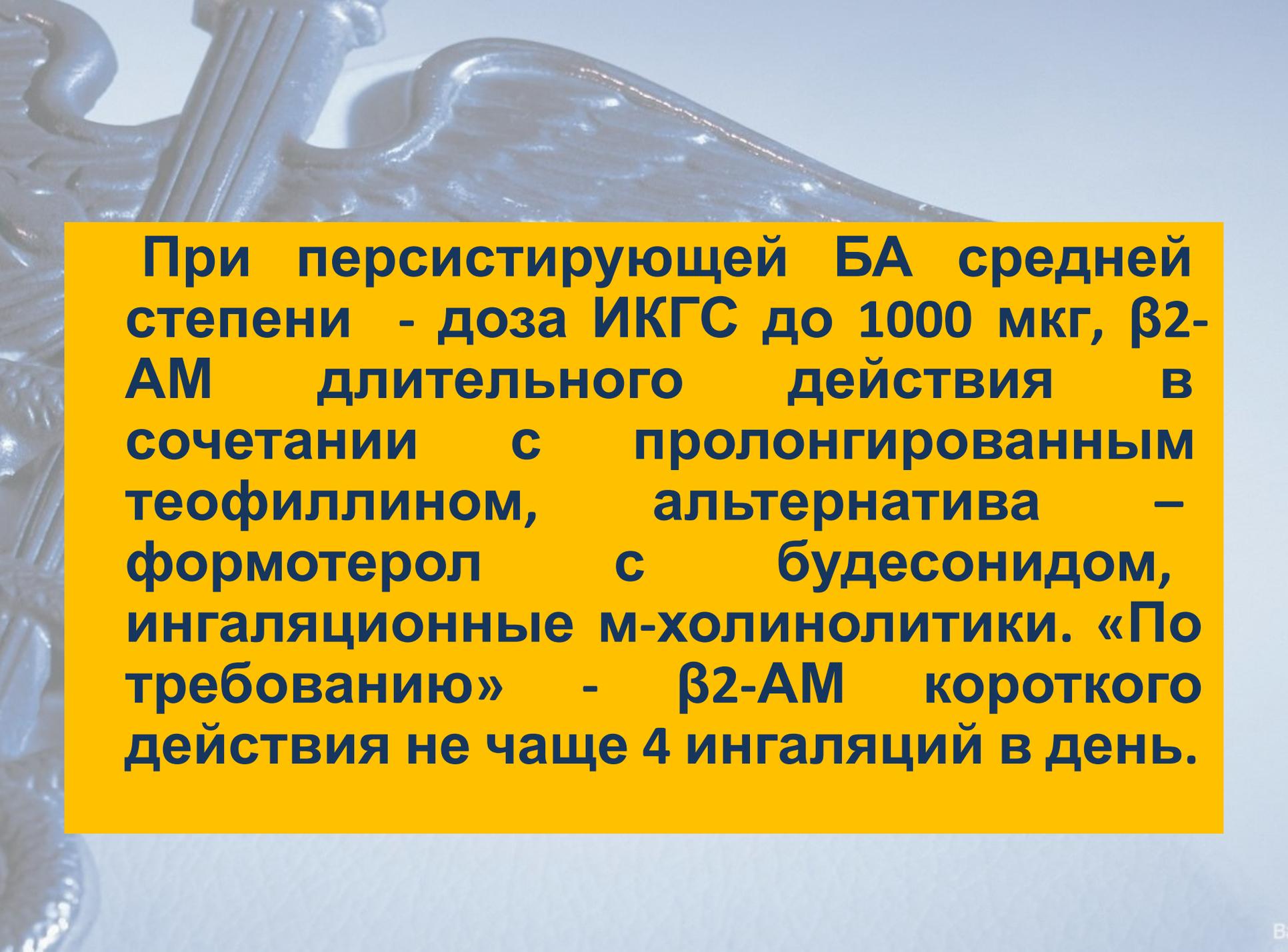


В настоящее время приняты «консенсусные» системы применения противовоспалительных средств в виде сменяющих друг друга «шагов»

При интермиттирующей БА (короткие приступы реже 1 раза в неделю, ночные – реже 2 раз в месяц, отсутствие симптомов вне обострения, ОФВ1 – более 80% от нормы, его суточные колебания меньше 20%) - β 2-агонисты короткого действия «по требованию».



При персистирующей БА легкой степени назначают β 2-АМ от 1 раза в неделю до 1 раза в день, ингаляционные ГКС 200-500 мкг в сутки. У детей как альтернатива – интал или недокромил (4-6).



При персистирующей БА средней степени - доза ИКГС до 1000 мкг, β 2-АМ длительного действия в сочетании с пролонгированным теофиллином, альтернатива – формотерол с будесонидом, ингаляционные м-холинолитики. «По требованию» - β 2-АМ короткого действия не чаще 4 ингаляций в день.

При тяжелой персистирующей БА – дальнейшее повышение доз ИКГС до максимально возможных (используя небулайзер) с добавлением пролонгированных β 2-АМ и теофиллина и или короткого курса системной терапии ГКС (40-60 мг преднизолона 10-14 дней).

Характеристика противоастматических средств

Группа	Длительный контроль симптомов	Купирование обострений	Серьезные побочные эффекты
1	2	3	4
ИГКС	+++	----	+(в ВЫСОКИХ дозах)
ГКС	++	++	+++
НПВС	+	----	+++
Инг. В-миметики короткого действия	+/- -	++ -	
Инг. В-миметики длит. действия	++	+++	++
Пролонг. тефилин	+	++	++
Инг. холинэстеразы	---	++	---

Симптомы заболеваний легких:

- ✓ Кашель
- ✓ Одышка
- ✓ Боли в груди
- ✓ Кровохаркание

Синдромы заболеваний легких:

- ✓ Лихорадка
- ✓ Уплотнение легочной паренхимы
- ✓ Бронхиальная обструкция
- ✓ Плевральный выпот
- ✓ Ателектаза
- ✓ Легочное кровотечение
- ✓ Дыхательная недостаточность

Хронический бронхит

Диффузное, прогрессирующее поражение бронхов, обусловленное длительным раздражением вредными агентами и характеризующееся перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки, развитием оболочки, развитием воспалительного процесса и склеротическими изменениями, сопровождающиеся гиперсекрецией слизи, нарушением очистительной функции бронхов, что проявляется кашлем с мокротой, одышкой. Длительность заболевания 3 месяца на протяжении двух лет.

Фармакотерапия

- **Этиологическая терапия**
 - Отказ от курения
 - Устранение профессиональных вредностей
- **Базисная терапия**
- **Антибиотикотерапия**
- **Бронхоспазмолитики**
- **Отхаркивающие средства**

Классификация Европейского Респираторного Союза (по степени тяжести с учетом значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)):

- ✓ Легкая (не менее 70%)
- ✓ Средняя (69%-50%)
- ✓ Тяжелая (менее 50%)

Ступенчатое лечение больных БОС



Острые заболевания органов дыхания инфекционной ЭТИОЛОГИИ

Пневмония

Острый бронхит

Туберкулез

Острый бронхит

Острое генерализованное воспаление бронхов. В 80% случаев вызывается респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, в остальных – бактериальной, химическими и физическими факторами, аллергенами.

Основной симптом – сухой кашель, одышка. При вирусной этиологии – субфебрилитет, головная боль, ломота в мышцах.

Фармакотерапия

При вирусной этиологии – противовирусные ЛП. При гнойной мокроте – антибиотики: макролиды (кларитромицин, азитромицин); фторхинолоны (норфлоксацин, офлоксацин); тетрациклины, полусинтетические пенициллины. Во всех случаях назначают отхаркивающие противокашлевые, бронхоспазмолитические ЛП.

Пневмония

Острое инфекционное заболевание с очаговым поражением респираторных отделов легких и внутриальвеолярной экссудацией.



Клиническая картина

Синдром уплотнения паренхимы легкого

Синдром лихорадки

Болевой синдром

Фармакотерапия

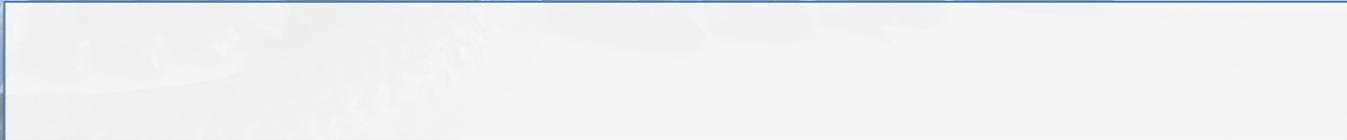
- **Этиотропная терапия**
 - При нетяжелых формах заболевания следует отдавать предпочтение антибиотикам для приема внутрь, при тяжелой пневмонии в/в. Общая продолжительность лечения составляет 7-10 дней.
- **Патогенетическое лечение**
 - 1. Восстановление дренажной функции бронхов (отхаркивающие ЛП и муколитики)
 - 2. Нормализация тонуса бронхов (Эуфиллин, сальбутамол)
 - 3. Иммуномодулирующая терапия (Т-активин, тималин)
 - 4. Антиоксидантная терапия
 - 5. Борьба с интоксикацией (гемодез)
- **Симптоматическое лечение**
 - НПВС, сердечно сосудистые средства

Туберкулез

Хроническое системная бактериальная инфекция, вызываемая *Mycobacterium tuberculosis*, с образованием специфических гранул в пораженных тканях и выраженной клеточно-опосредованной гиперчувствительностью.

Стадии туберкулеза

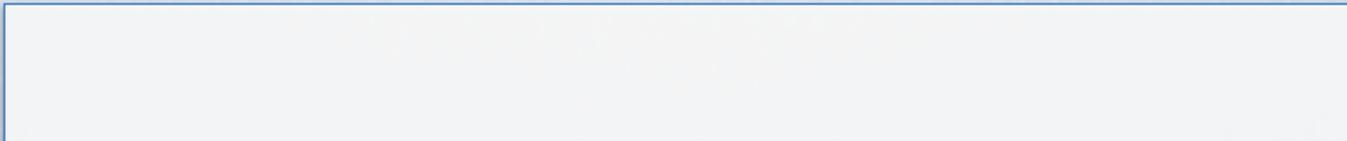
Первичное инфицирование



Латентная инфекция



Рецидив



Рентгенологическим признаком являются множественные узловые инфильтраты в апикальных задних сегментах верхних долей легких и верхних сегментах нижних долей легких.

Бактериологическое исследование позволяет достоверно установить диагноз.

Наиболее информативно исследование мокроты.

Надежным способом распознавания первичной туберкулезной инфекцией остается внутрикожная туберкулиновая проба (Манту).

Фармакотерапия

Используют стандартные режимы терапии длительностью 6-9 месяцев, включающие комбинации 2-5 противотуберкулезных ЛП.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

