

# **Бронхообструктивный синдром**

**И.М.Вешкурцева**

**Тюменская медицинская академия**

# 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

## 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
- $\beta_2$ -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 теофиллин (медленного высвобождения)
- или антагонист лейкотриенов

# 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  $\beta_2$  - агониста короткого действия
- + Базисная терапия: ИГКС в средних дозах
- или ИГКС+  $\beta_2$  - агонист длительного действия

# Ступень 3 Персистирующая БА средней тяжести (варианты терапии) -- 2

- ИГКС + теофиллин медленного высвобождения
- ИГКС (БМД >800мкг) + антагонист лейкотриенов





## Ступень 4. Тяжелая персистирующая БА (показатели до лечения) - 1

- Симптомы ежедневно
- Частые обострения, ограничение физ. активн.
- Частые ночные симптомы
- Базисная терапия: ИГКС в max дозах +  $\beta_2$  - агонист длительного действия

## Ступень 4. Тяжелая персистирующая БА (базисная терапия) - 2

### ■ ИГКС +

$\beta_2$  - агонист длительного действия  
+

при необходимости один или несколько  
препаратов: - теофиллины медленного  
высвобождения

- антагонисты лейкотриенов

- ГКС внутри

# 1 ступень

- **БА - Базисная терапия - не требуется**
- **$\beta_2$  - агонисты короткого действия - «по потребности»**
- **ХОБЛ - Базисная терапия - не требуется**
- **$\beta_2$  - агонисты или М-холинолитики короткого действия - «по потребности»**

## 2 ступень

- **БА - + Базисная терапия: ИГКС в малых дозах**
- **Или теофиллин (медленного высвобождения)**
- **или антагонист лейкотриенов**
- **ХОБЛ + Базисная терапия: М-х/литики длительного действия или**
- **В<sub>2</sub>-агонисты длительного действия**
- **Или теофиллин (медленного действия)**

## 3 ступень

- БА: + Базисная терапия: ИГКС в средних дозах
- или ИГКС +  $\beta_2$  агонист длительного действия
- или ИГКС + теофиллин медленного действия
- ИГКС + антагонист лейкотриенов
- ХОБА: + Базисная терапия:  $\beta_2$  агонист длительного действия + М-холинолитик длительного действия или ± теофиллин медленного действия
- ИГКС – при частых обострениях за последние 3 года

# 4 ступень

- **БА:** + Базисная терапия: ИГКС в высоких дозах +  $\beta_2$  агонист длительного действия
- или + теофиллин медленного действия
- Системные ГКС
- **ХОБА:** + Базисная терапия:  $\beta_2$  агонист длительного действия + М-холинолитик длительного действия + теофиллин медленного действия
- ИГКС – при частых обострениях за последний 3 года

# 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



# В<sub>2</sub>-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**

# Побочные эффекты В<sub>2</sub>-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 М<sub>1</sub>, М<sub>2</sub> и М<sub>3</sub>-R крупных и средних бронхов**
- **Бронходилятация, п/воспалительное действие**
- **Ночные приступы**
- **> эффект у пожилых (< В-рецепторов)**
- **ПВ – при ХОБЛ**
- **Слабее В-миметиков,**
- **Малотоксичны**
- **Нет потери эффекта**

# **M-холинолинтики**

- **Ипратропия бромид – атровент - эффект медленнее – ч/з 5-30 мин, дольше -4-8 час.**
- **Тиотропия бромид (спирива) - пролонгир. (до 24 час.), > селективность, базисная терапия ХОБЛ**
- **Атровент + фенотерол = беродуал\***
- **Атровент + сальбутамол = ипрамол\***
- \* **Выраженный бронхолитический эффект при использовании более низких доз каждого из компонентов**

# Побочные эффекты М-холинолитиков

- При использовании высоких доз или при предрасположенности

 Сухость во рту, запоры

 Тахикардия

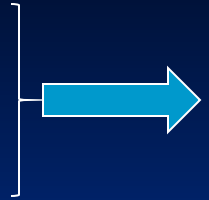
 Задержка мочи у мужчин с ДГПЖ

 ↑ 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: побочные эффекты, мониторинг концентрации

# Побочные эффекты эуфиллина

- 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
- При БА – только у детей
- Аллергический ринит, конъюнктивит –у всех



# Преимущества ИГКС

- 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  
Пульмикорт

# К фармакодинамике ИГКС

- Биодоступность низкая – низкий риск системных ПЭ
- Не провоцируют остеопороз
- В комбинации с В<sub>2</sub>-адреномиметиками – эффективнее высоких доз:
- Серетид = флутиказон + сальметерол;  
Симбикорт = будесонид + формотерол)

# Основные ИГКС

- Беклометазон (БМ)– классика, чаще системные ПЭ (активные метаболиты)
- Будесонид (пульмикорт) – можно при приступе (через небулайзер)
- Флутиказона пропионат (ФП)- меньше системных эффектов
- 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.  $\uparrow$  уровня глюкозы
  5.  $\uparrow$  в/глазного давления

## Побочные эффекты - 2

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

# Пролонгированные В<sub>2</sub>-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
  
- Флутиказон + Сальметерол = **Серетид**
- Будесонид + Формотерол = **Симбикорт, Форадил - комби**
  
- В<sub>2</sub>АМ – активируют ГКС-Р, а ИГКС - ↑ количество В<sub>2</sub>-Р

# Пролонгированные ксантины

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

# Антилейкотриеновые средства

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

**Зафирлукаст (АКОЛАТ)** – с 5 лет

**Монтелукаст (СИНГУЛЯР)** – с 6 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 – 1 раз/сутки
- ПЭ (16%): диспепсия (10,4%), ↓ m тела (3,4%), головная боль (1,7%)

# Гистаминорецепторы

<u>Тип</u>	<u>Эффекты</u>
Н-1 (БОС),	Сокращение гладкой мускулатуры > проницаемости сосудов
Н-2	> секреции HCl, > слизи в бронхах
Н-3	Торможение в ЦНС

# **Н<sub>1</sub> -блокаторы 1 поколения**

## **Преимущества**






- 1. Инъекционные формы**
- 2. Невысокая стоимость**
- 3. Дополнительно – антисеротониновое (п/рвотное), седативное, местноанестезирующее действие**

## **Недостатки**

- 1. Холинолитический эффект**
- 2. Седативный эффект**
- 3. Кратковременное действие**
- 4. Тахифилаксия (чередовать)**

# Индивидуальность $\alpha$ /гистаминных средств – 1 поколение

## Дифенгидрамин (димедрол):

-  Выраженный противоотечный эффект
-  Противокашлевое действие
-  Спазмолитик
-  Местный анестетик
-  Седация, апатия, головокружение, утомляемость, непредсказуемость реакции

# Прометазин (пипольфен, дипразин)

- Высокая седативная активность (нейролептик)
- Адьювантный эффект
- Гипотермическое действие
- Противорвотное действие
- Адренолитик - ↓ АД
- Синдром Меньера, профилактика укачивания

# Индивидуальность $\alpha$ /гистаминных средств – 1 поколение

- Клемастин (тавегил) – мощност, быстрота эффекта, длительный  $T_{1/2}$ , гиперчувствительност!
- Супрастин – выраженная седация,
- Диазолин, Фенкарол – < мощност,  
< седативная активност,  
< м/холинолитический эффект



# Современные показания к а/гистаминным препаратам -1 поколения

- Купирование острых АР (крапивница, отек Квинке),
- Лечение зудящих дерматозов (седация),
- Премедикация,
- Симптоматическая терапия ОРВИ – устраняют зуд в носу, чихание (первые 3 дня),
- Вестибулярные расстройства, тошнота
- Бессоница

# Эффективность А/гистаминных средств при ОРВИ

- Рандомизированные плацебо контролируемые исследования
- Антигистаминные средства не купируют симптоматику и не влияют на сроки выздоровления при ОРВИ
- Их необходимо исключить из числа рекламируемых для лечения простуды

# **H<sub>1</sub> блокаторы 2 и 3 поколения**

- **Высокое сродство к H-1 рецепторам – меньше дозы;**
- **Мембраностабилизирующее действие**
- **Отсутствие блокады других рецепторов**
- **Продолжительный эффект – до 24 ч**
- **Быстрый эффект – ч/з 20-40 мин**
- **Отсутствие тахифилаксии**
- **Хуже проходят через ГЭБ**
- **Пища не влияет на абсорбцию**
- **При алл.рините – уровень доказательности A**

## Антигистаминные препараты 2 поколения

- Лоратадин (кларитин) – 36 ч, умеренное бронхорасширяющее действие, слабое седативное, аритмогенное действие; с 2-х л.
- Цетиризин (зиртек) – 24 ч, м.б. седация и возбуждение, с 1-го года;
- Эбастин – 48 ч, с 6 лет
- Акривастин (семпрекс) – 8-12 ч, с 12 лет

## Антигистаминные препараты 3 поколения

- Активные метаболиты – нет седативного, х/литического, аритмогенного эффектов

 Фексофенадин (телфаст) – до 24 ч, с 6 лет

 Дезлоратадин (эриус) - >> эффект, противовоспалительное действие, деконгестант, с 2-х лет

 Левоцетиризин (Ксизал) - >> предшественника с 6 лет

# Показания к а/гистаминным препаратам 2 и 3 поколений

- Круглогодичный аллергический ринит
- Сезонный аллергический ринит
- Зудящие дерматозы
- БА с другими проявлениями АР

# 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, «истощающем» 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. Мукорегуляторы:

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




3. Муколитики: ***Ацетилцистеин*** (а/оксид.), ***Карбоцистеин*** – при вязкой гнойной мокроте; аллергогенны

 ***Протеолитические ферменты*** - недопустимы!

# Мукорегуляторы

## ■ *Бромгексин*

*Подвергается метаболизму в печени, основной активный метаболит – АМБРОКСОЛ*

-  Муколитический эффект  
Мукокинетическое действие
-  Отхаркивающее действие
-  Слабое противокашлевое действие

# Мукорегуляторы

## ■ *Амброксол*–метаболит Бромгексина:

-

**Выраженный отхаркивающий эффект**

- ↑ содержание сурфактанта в легких
- Улучшает функцию слизистых желез бронхиального дерева
- Противоотечное и противовоспалительное действие при о. бронхите
- Не провоцирует бронхообструкцию
- Имеет разные лекарственные формы

# Муколитики

- *Ацетилцистеин (АЦЦ, мукомист, мукосольвин, флуимуцил, мистаброн)*

 Муколитическое действие

 Отхаркивающее

 Антиоксидантный эффект

 Препарат выбора при ХОБЛ

 Детоксицирующее (*способствует синтезу глутатиона*) Антидот парацетамола

# Муколитики

- *Туссин (Гвайфенезин)*

-  Муколитический эффект (*стимуляция секреции жидкой части мокроты*)

-  Мукокинетическое действие (*повышает активность цилиарного эпителия*)

# 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.*

# Бронхикум® ТП (сироп, пастилки)

## ■ Экстракт тимьяна

- отхаркивающее,
- обволакивающее,
- п/воспалительное,
- п/микробное,

 местное иммуно-  
стимулирующее действие

 **С 6 месяцев**

Windhaber R., 2006. Grunwald J. et al. 2005;  
Nauert C., et al., 2005



# Бронхикум® ТП (эликсир)

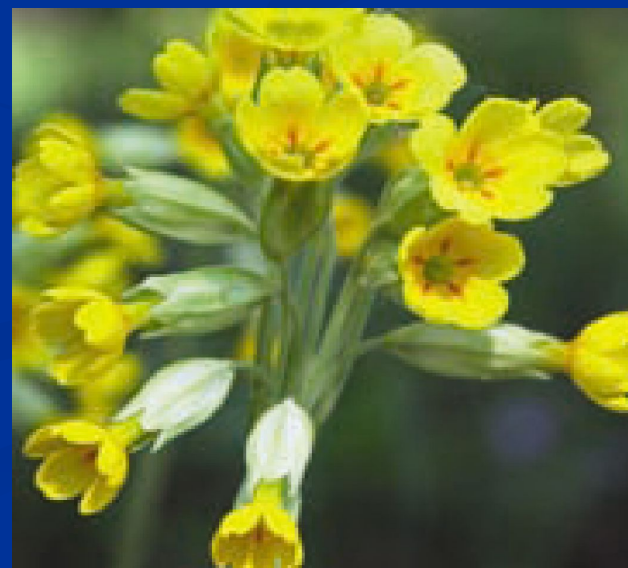
## ■ Экстракт тимьяна и первоцвета

- Отхаркивающее,
- П/воспалительное,
- П/микробное,
- Легкое бронхолитическое действие



**с 1 года**

Windhaber R., 2006. Grunwald J. et al. 2005;  
Nauert C., et al., 2005





# 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**

# Противовирусные средства

- Интерфероны – а/пролиферативная активность, иммуномодулирующая – стимулируют фагоцитоз
- ИФНа-2в – назальные капли, спрей, суппозитории
- Кипферон - + Ig (УГИ, дисбактериоз)
- Надежная доказательная база эффективности отсутствует

# Противовирусные средства

## ■ Стимуляторы выработки эндогенных ИФН:

-  Арбидол? (Национальное руководство. Клиническая фармакология)
-  Амиксин
-  Циклоферон
-  Неовир
-  Эффективность – не доказана
-  Не входят в современные международные стандарты лечения гриппа (сезонного и «свиного»)

# Противовирусные средства

- **Ингавирин** – активен в отношении вирусов гриппа А и В, аденовирусов
- Подавление процессов размножения вирусов
- Стимуляция выработки эндогенного ИФН
- П/воспалительное действие
- ↓ выраженность и продолжительность инфекции
- По 90 мг/сут – 5 дней, не позднее 36 часов от начала инфекции

# Противовирусные средства

- Блокаторы M<sub>2</sub>-каналов – нарушают проникновение вирусов в клетки и ингибируют репликацию вируса
- Активны в отношении вируса гриппа А
- Амантадин
- Римантадин (Альгирем) – основной препарат, НО!
- Резистентность – до 60-90%

# Противовирусные средства

- Ингибиторы нейраминидазы – нарушение проникновения вирусов в здоровые клетки,
- ✉ Нарушение выхода вирионов из инфицированных клеток
- ✉ Снижение их устойчивости к цидному действию слизистой оболочки ДП
- ✉ Препятствуют развитию местной воспалительной реакции, снижают системные проявления инфекции

# Противовирусные средства

- Активны в отношении вируса гриппа А и В
- Резистентность – 2%
- Осельтамивир (Тамифлю) – перорально – с 1 мес.
- 📧 Профилактика – 0,075/сут – 4-6 нед
- 📧 Лечение – 0,075-0,15 x 2 р/сут – 5 дней
- Занамивир (Реленза) – ингаляционно
- 📧 Профилактика – 2 ингаляции/сут – 10-30 сут
- 📧 Лечение – 2 ингаляции x 2 р/сут – 5 дней

# Противовирусные средства

Профилактика (эффективность – 70-90%):

- ✉ Имеющие тесный контакт с заболевшим
- ✉ Группа высокого риска:
  1. Старше 65 лет, младше 5 лет, беременные
  2. Патология ССС, СД, ХОБЛ, БА, патология печени, почек, иммунодефицит

Лечение: В течение не более 2 суток от момента заболевания





**Будьте здоровы !**