

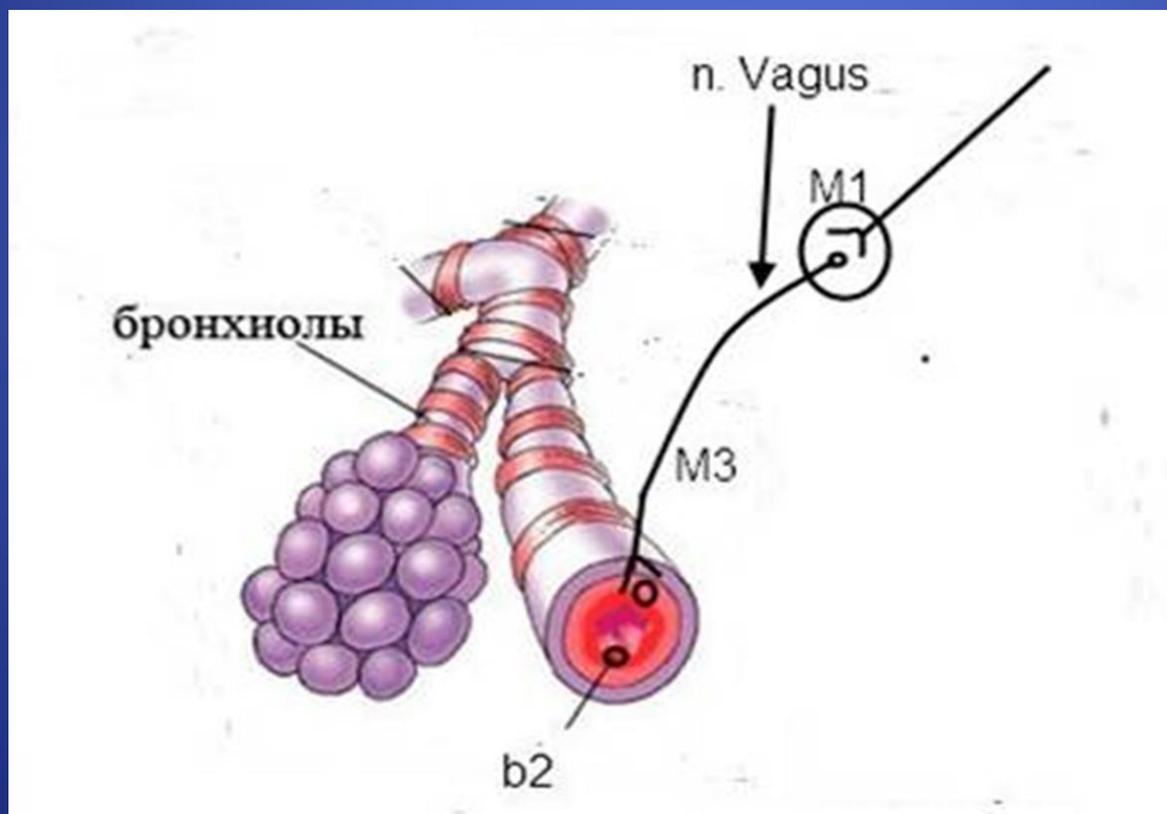
***Клиническая фармакология  
бронхолитиков. Ингаляционный  
путь введения лекарственных  
средств***

***доц., к.м.н. Соболенко Т.М.***

*кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК  
Витебского государственного медицинского университета*

***Витебск, 2019 г.***

- **Бронхолитики – средства, расширяющие бронхи**



Иннервация бронхов

# *Классификация бронхолитиков*

*прямого действия*

- Средства, стимулирующие  $\beta_2$ -адренорецепторы
- М-холиноблокаторы
- Спазмолитики миотропного действия

# *Средства, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью*

- Стероидные противовоспалительные средства
- Стабилизаторы мембран тучных клеток
- Антилейкотриеновые средства
- Ингибиторы ФДЭ4 (рофлумиласт)

Применяются для базисной терапии  
бронхиальной астмы и ХОБЛ

***СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ  
 $\beta_2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ***

# *Классификация $\beta_2$ -агонистов*

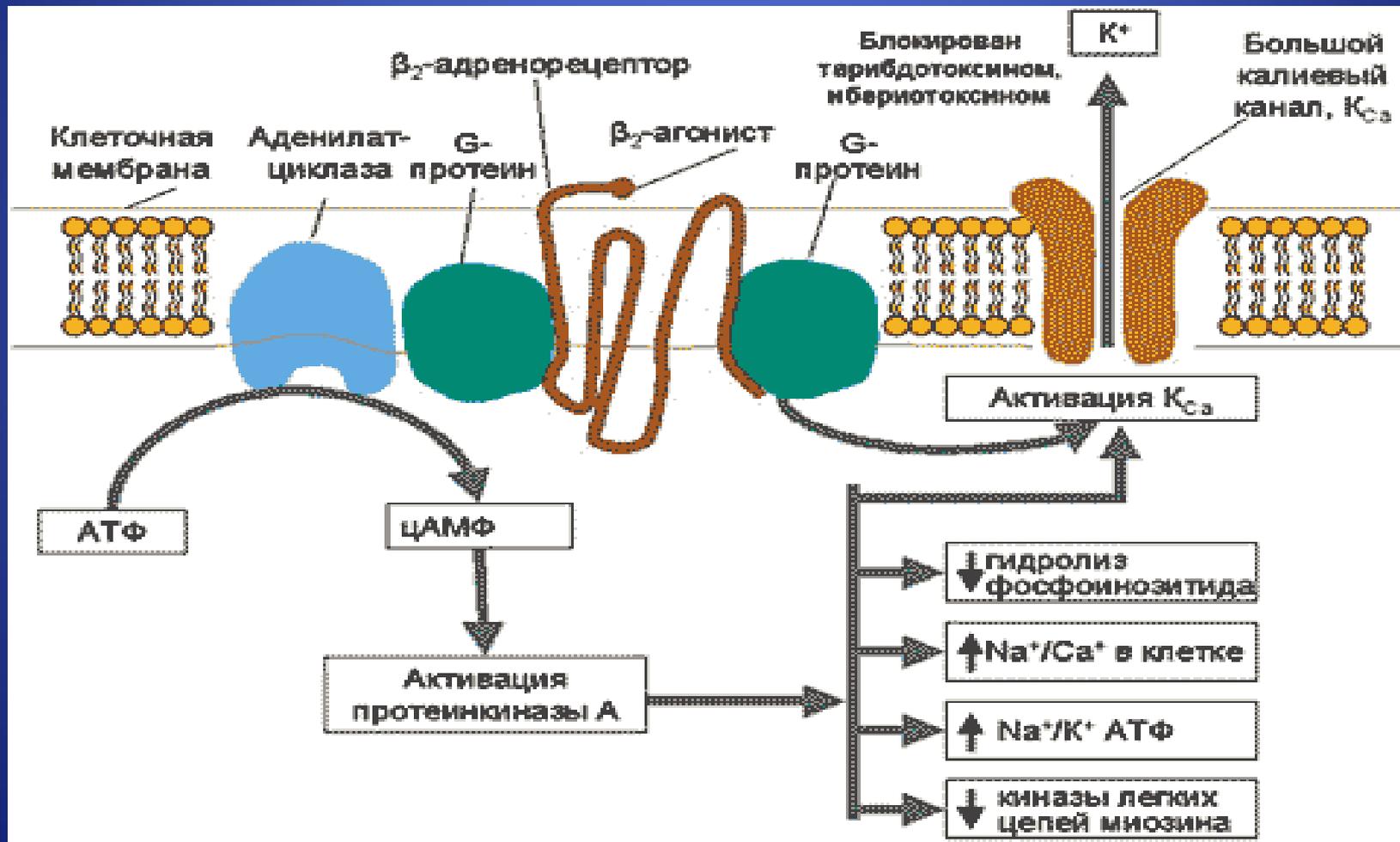
## *короткого действия*

- Сальбутамол
- Фенотерол

## *длительного действия*

- Сальметерол
- Формотерол
- Индакатерол
- Вилантерол

# Механизм действия $\beta_2$ -агонистов



# *$\beta_2$ -агонисты короткого действия*

- **Сальбутамол** - «золотой стандарт» в ряду  $\beta_2$ -агонистов.
- **Фенотерол** по селективности значительно не отличается то сальбутамола.
- Большая частота нежелательных кардиоваскулярных эффектов при приеме фенотерола (по сравнению с сальбутамолом) может быть объяснена большей эффективной дозой ЛС и, отчасти, более быстрой системной абсорбцией.

# $\beta_2$ -агонисты короткого действия

- **Показания:**
  - ЛС выбора для купирования приступов БА (А)
  - Предупреждение развития симптомов астмы физического усилия (АФУ)
  - Острый бронхит с бронхообструкцией
- Наступление эффекта в первые 3–5 минут после ингаляции
- Продолжительность действия до 4–6 часов («не спасают» от ночных приступов)

- Частое или растущее использование короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов при хронических обструктивных заболеваниях (БА, ХОБЛ) указывает на недостаточную эффективность базисной (поддерживающей) терапии

# ***Последствия интенсивного использования $\beta_2$ -агонистов***

- Десенситизация рецептора (2 недели)
- Снижение числа рецепторов на поверхности клетки («*down*»–регуляция)
- Блок синтеза новых  $\beta$ -адренорецепторов

*Способ преодоления:*

**ГКС:** обладают пермиссивным действием: т.е. способствуют образованию новых адренорецепторов, а также восстанавливают чувствительность имеющихся.

# *Побочные эффекты $\beta_2$ -агонистов*

- Тахикардия
- Тремор
- Головная боль
- Гипокалиемия

# Длительнодействующие $\beta_2$ -агонисты (ДДБА)

Ингаляционные формы:

САЛЬМЕТЕРОЛ

- бронхолитический эффект наступает медленно
- продолжительность действия 12 ч.

ФОРМОТЕРОЛ

- эффект наступает быстро
- продолжительность действия 12 ч.

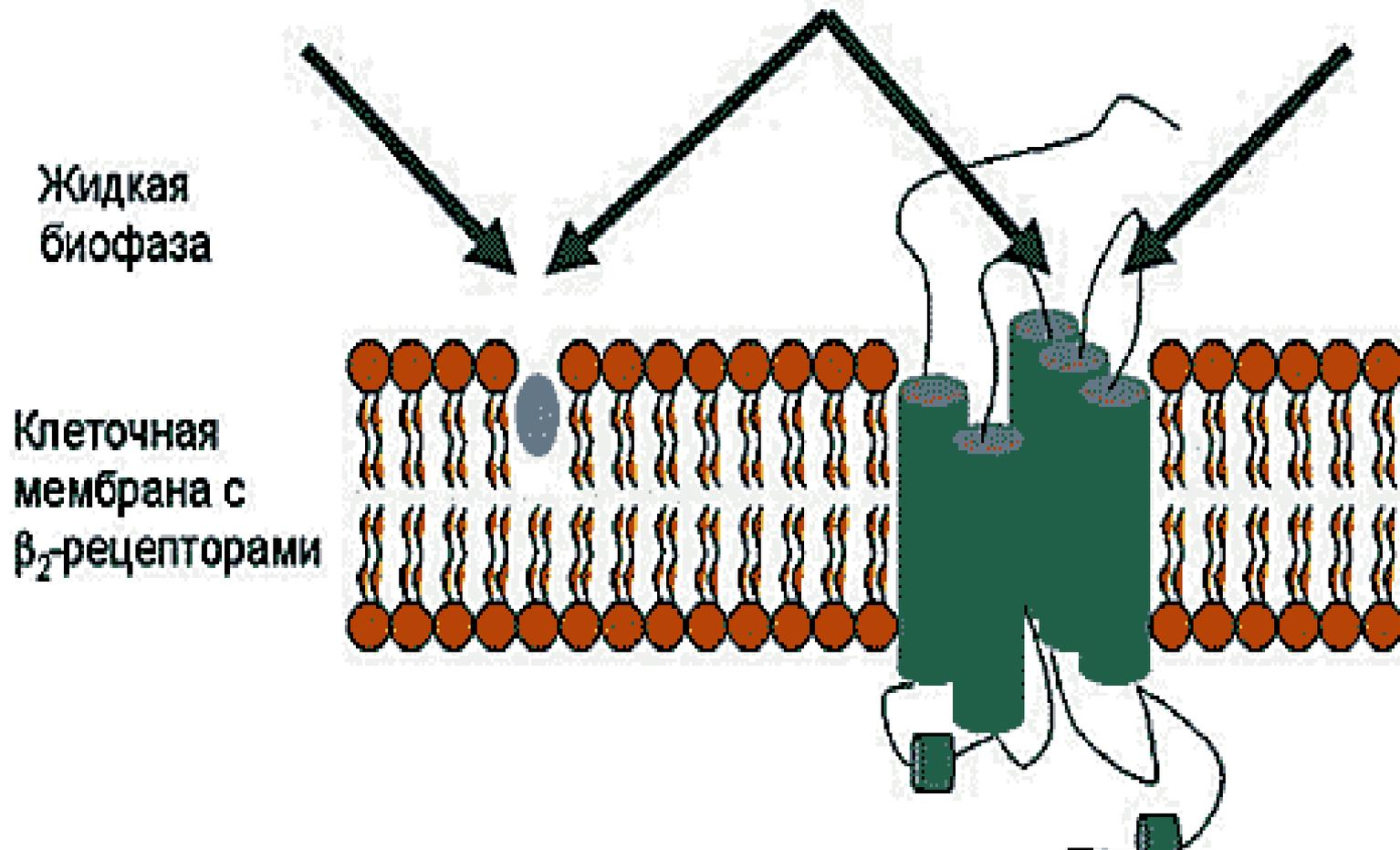
ИНДАКАТЕРОЛ, ВИЛАНТЕРОЛ

- эффект наступает быстро
- продолжительность действия 24 ч.

**Сальметерол:**  
липофильный  
продолжительный  
медленное начало

**Формотерол:**  
умеренно липофильный  
продолжительный  
быстрое начало

**Сальбутамол:**  
гидрофильный  
короткодействующий  
быстрое начало



# *Комбинация ИГКС + ДДБА*

- Беклометазон+формотерол/*Фостер*<sup>®</sup> (100 мкг+6 мкг)
- Будесонид+формотерол/*Симбикорт*<sup>®</sup>  
*турбухалер*
- Мометазона фуорат+формотерол/*Зенхейл*<sup>®</sup>
- Флутиказона пропионат+ сальметерол/  
*Серетид*<sup>®</sup>, *Тевакомб*<sup>®</sup>, *Эирфлюзал Форспиро*<sup>®</sup>
- Флутиказона фуорат+вилантерол/*Релвар*  
*Эллипта*<sup>®</sup>

# *Показания для назначения ДДБА*

## Бронхиальная астма

- недостаточная эффективность средних доз ИГКС (более эффективно, чем удвоение дозы ИГКС)

## ХОБЛ

- как альтернатива длительнодействующим антихолинергическим средствам либо в комбинации с ними

# Особенности применения ДДБА

- Не применяются в качестве монотерапии в лечении БА, т.к. нет доказательств противовоспалительного действия и имеются данные на небольшом числе пациентов о возможном увеличении риска внезапной смерти при использовании монотерапии сальметеролом

# *Нежелательные эффекты ДДБА*

- стимуляция сердечно-сосудистой системы
- тремор скелетных мышц
- гипокалиемия
- развитие относительной рефрактерности

# ***M-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ***

# *Классификация М-холиноблокаторов*

ингаляционные

- *короткого действия*
  - Ипратропия бромид
- *длительного действия*
  - Тиотропия бромид (24 ч.)
  - Аclidиния бромид (12 ч.)
  - Гликопирроний (24 ч.)
  - Умеклидиний (24 ч.)

# Антихолинергические средства

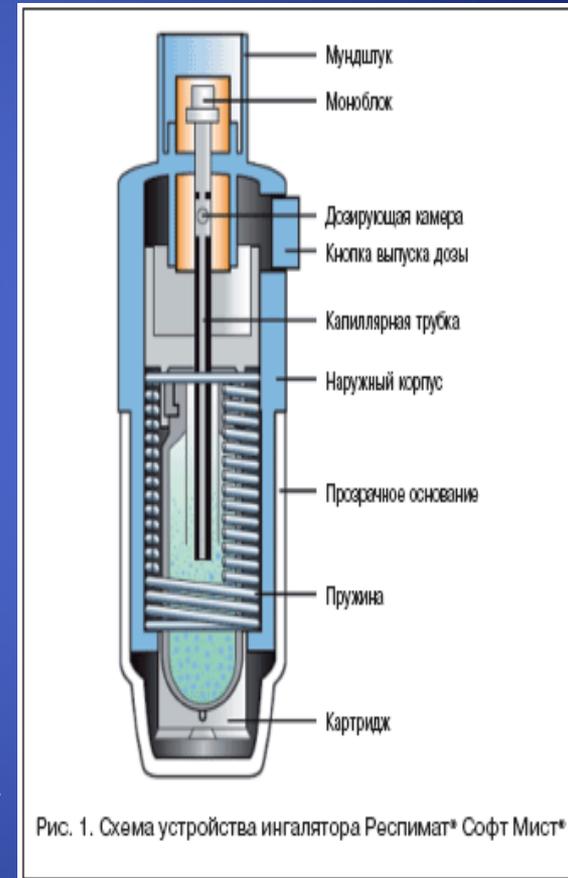
Лекарственное средство	Разовая доза (ДАИ, ПИ*, Респимат Софт Мист**), мкг	Разовая доза (небулайзер), мг	Начало действия, МИН	Длительность действия, Ч
Ипратропиум (Атровент)	20	0,25-0,5 (1-2 мл)	5-30	4-8
Тиотропиум (Спирива)	18*, 2,5**	-	30-60	24 и более
Фенотерол/Ипратропиум (Беродуал)	50/20	1,0/0,5 (2 мл)	5-15	6-8

*Побочные эффекты:* сухость и горечь во рту, ухудшение течения глаукомы, нарушение мочеиспускания (при аденоме простаты)

- Длительно действующие антихолинергические средства (ДДАХ) обладают преимущественной селективностью к  $M_1$  и  $M_3$ -ХР.
- За счет медленной диссоциации с  $M_1$ - и  $M_3$ -ХР они оказывают пролонгированное действие.

# Ингаляторы, продуцирующие «мягкий» аэрозоль

- Респимат® Софт Мист® – устройство, позволяющее получить ультратонкодисперсный «мягкий» аэрозоль.
- Респимат расщепляет лекарственный раствор за счет механической энергии пружины. Пружина распрямляется, и раствор проталкивается через чрезвычайно тонкую форсунку. Это создает мельчайший туман.
- Минимальная скорость движения обеспечивает низкое депонирование во рту и глотке и относительно высокое в легких (~39%).



***МЕТИЛКСАНТИНЫ***

# *Метилксантины*

- Теофиллин: пролонгированные формы - *Теопэк, Теотард, Теофил*
- Эуфиллин (водорастворимая форма водорастворимая форма этилендиамин теофиллина) – таблетки короткого действия и 2,4% раствор для внутривенного введения

# Теофиллин

- *Механизм действия:* блокада постсинаптических А<sub>1</sub>- аденозиновых рецепторов бронхов, блокада фермента фосфодиэстеразы
- Бронходилатирующий и слабый противовоспалительный эффект

# **Метилксантины короткого действия**

## **Эуфиллин**

- Уступает  $\beta_2$ -агонистам в силе и скорости бронхорасширяющего эффекта
- Использовать только у больных с тяжелым обострением БА при рефрактерности к  $\beta_2$ -агонистам и антихолинергическим ЛС
- **Побочные эффекты:** тошнота, рвота, тахикардия, аритмии головная боль, бессонница, судороги.

## *ЛС теофиллина пролонгированного действия*

Название торговое	Лекарственная форма, дозировка	Кратность приема в сутки
<i>1-е поколение</i>		
Вентакс	Капс. по 100; 200;300 мг	2 раза
Дурофиллин	Капс. по 125; 250мг	2 раза
Ретафил	Табл. по 200; 300мг	2 раза
Теопэк	Табл. по 300 мг	2 раза
Теотард	Табл. по 200;350; 500мг	2 раза
<i>2-е поколение</i>		
Эуфилонг	Капс. по 250; 350; 500мг	1 раз
Тео-24	Капс. по 1200; 1500мг	1 раз
Унифил	Табл. по 200; 400мг	1 раз
Дилатран АР	Капс. по 20; 350; 400мг	1 раз
Филоконтон	Табл. по 100;225; 350мг	1 раз

# Факторы, влияющие на скорость выведения теофиллина

Ускоренное выведение	Замедленное выведение
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Активное и пассивное курение (табак, марихуана)</li><li>▪ Диета с высоким содержанием белка и низким — углеводов</li><li>▪ Фенобарбитал</li><li>▪ Фенитоин</li><li>▪ Рифампицин</li><li>▪ Карбамазепин</li><li>▪ Изопrenalин</li><li>▪ Муковисцидоз</li><li>▪ Тиреотоксикоз</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Легочное сердце</li><li>▪ Застойная сердечная недостаточность</li><li>▪ Заболевания печени</li><li>▪ Шок или другие критические явления</li><li>▪ Пневмония</li><li>▪ ХОБЛ</li><li>▪ Алкоголизм</li><li>▪ Гипотиреоз</li><li>▪ Макролидные антибиотики, Циметидин, Фуросемид, Ципрофлоксацин, Контрацептивы</li><li>▪ ОРВИ</li><li>▪ Возраст старше 60 лет</li><li>▪ Лихорадочные состояния</li><li>▪ Диета с низким содержанием белка</li></ul>

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ  
СРЕДСТВА С  
БРОНХОДИЛЯТИРУЮЩИМ  
ЭФФЕКТОМ**

# Ингибитор фосфодиэстеразы-4

- **РОФЛУМИЛАСТ (Даксас /*Daxas*<sup>®</sup>)**
  - Механизм действия заключается в ингибировании ФДЭ4 - основного фермента, метаболизирующего цАМФ, содержащийся в клетках, участвующих в воспалительных процессах и являющийся важным в патогенезе ХОБЛ.

## *Даксас, способ применения и дозы*

- *Внутрь.*
- Даксас назначают в таблетках по 0,5 мг 1 раз в день.
- Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. Имеются данные клинических исследований о длительности приема ЛС Даксас до одного года.

***ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ПУТЬ  
ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ***

# *Ингаляционный путь введения ЛС*

- Ингаляционный путь введения ЛС является основным при БА и ХОБЛ, поскольку создает высокие концентрации ЛС в нижних ДП и позволяет сводить к минимуму системные побочные эффекты.
- Но при этом ингаляционный путь доставки является одним из самых сложных, т.к. неправильная техника ингаляции не только не обеспечит поступления адекватных доз ЛС в легкие, но и может вызвать местные побочные эффекты за счет депозиции ЛС в ротоглотке и трахее.

## Рекомендации Европейского респираторного общества (ERS) и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине (ISAM)

- Врач, назначающий лечение, обязан:
  - Знать типы устройств, доступных для доставки конкретных препаратов и классов препаратов.
  - Оценить преимущества и недостатки каждого устройства.
  - Выбрать устройства, которые пациент будет эффективно использовать.
  - Выбрать устройства, одобренные законодательными органами.

# Рекомендации ERS/ISAM

(продолжение)

- Научить пациентов правильному маневру вдоха, соответствующему назначенному устройству.
- Регулярно проверять технику ингаляций, применяемую пациентом.
- Во время каждого визита опрашивать пациента о соблюдении режима назначенной терапии.
- Не переводить больного на другое устройство без согласования с пациентом и без последовательного обучения технике использования нового устройства доставки.

# *Системы доставки ЛС в дыхательные пути*

- дозированные ингаляторы (ДИ)
- ДИ со спейсером
- порошковые ингаляторы (дискхалер, изихейлер, циклохалер, турбухалер, форспиро и др.)
- небулайзеры

# *Дозированные аэрозольные ингаляторы*

- Преимущества:
  - портативность, удобство в использовании, быстрота выполнения процедуры, высокая воспроизводимость дозы, низкая стоимость.
- Недостатки:
  - необходимо синхронизировать вдох с нажатием на баллончик;
  - массивная орофарингеальная депозиция;
  - трудно определить оставшееся число доз.

# *Правила пользования ДАИ*

- Пациент производит ряд последовательных действий:
  - выдох
  - встряхивание ДАИ и снятие колпачка
  - медленный вдох и активация ДАИ (высвобождение одной дозы ЛС)
  - задержка дыхания до 10 секунд
  - медленный выдох через нос
  - при необходимости производится повторная ингаляция в той же последовательности действий

# *Дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсером*

- Чтобы решить проблему координации вдоха с активацией ДАИ, было предложено использовать ДАИ с дополнительным устройством – спейсером.



# ***Дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсером***

- **Преимущества:**
  - не требуется координация вдоха и нажатия
  - меньше орофарингеальная депозиция
  - больше респирабельная фракция
- **Недостатки:**
  - Более громоздкие
  - При неправильной технике может теряться часть дозы
  - В результате использования могут меняться свойства аэрозоля

# *Техника использования спейсеров*

- Глубокий медленный вдох или 2-3 спокойных глубоких вдоха после каждого высвобождения одной дозы ЛС в камеру спейсера, или даже обычное спокойное дыхание для детей, ослабленных больных, людей пожилого и старческого возраста.
- Следует стремиться к максимально быстрому выполнению вдоха после активации ДАИ и высвобождением дозы ЛС, особенно при использовании спейсеров малого объема, т.к. длительная пауза (более 5-10 секунд) значительно снижает количество респирабельных частиц.

# Порошковые ингаляторы

- Принцип действия ПИ заключается в том, что ингаляция ЛС осуществляется за счет силы вдоха пациента.



# *Порошковые ингаляторы*

- Преимущества ПИ:
  - отсутствие пропеллентов (в отличие от ДАИ);
  - отсутствие проблемы синхронизации;
  - низкая скорость выброса (фактически соответствует скорости вдоха);
  - портативность, компактность;
  - возможность использования у пациентов разных возрастных групп.
- Недостатки:
  - требуется средний/высокий поток вдоха;
  - возможна высокая орофарингальная депозиция;
  - не все ЛС можно использовать;
  - больше стоимость.

# Правила пользования ДПИ

- Рекомендуется вдыхать через устройство с максимальным усилием, что позволяет обеспечить максимальный инспираторный поток и увеличить респирабельную фракцию аэрозоля.



# Небулайзеры

- В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают три основных типа небулайзеров:
  - **компрессорные (струйные)** – использующие струю газа (воздух или кислород);
  - **ультразвуковые** – использующие энергию колебаний пьезокристалла;
  - **мембранные (mesh)** – использующие вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция.

# Небулайзеры

- Достоинства:
  - Не нужна координация дыхания
  - Возможна высокодозная терапия
  - Дозу можно менять
  - Нет пропеллентов
  - Можно использовать одновременно с кислородом
  - При необходимости можно использовать комбинацию ЛС



Внешний вид мембранного небулайзера Omron MicroAir NE-U22.



# *Небулайзеры*

- Недостатки

- Недостаточная портативность
- Высокая стоимость
- Необходимо электропитание
- Возможно микробное загрязнение оборудования
- Не все препараты есть в жидкой форме
- Перед использованием надо приготовить раствор
- Некоторые ЛС раздражают дыхательные пути

# *Правила применения небулайзера*

- Открыть небулайзер
- Перелить жидкость из небулы или накапать раствор из флакона (разовую дозу ЛС)
- Добавить физиологический раствор до нужного объема
- Собрать небулайзер (в соответствии с инструкцией)
- Присоединить мундштук или лицевую маску
- Включить компрессор, соединить небулайзер и компрессор
- Выполнить ингаляцию до полного расходования раствора
- Продолжительность одной ингаляции составляет 5-10 мин.

# Дозы ингаляционных растворов для детей и взрослых

<i>Начало действия после ингаляции</i>	<i>Беротек 2-5 мин</i>	<i>Атровент 20-30 мин</i>	<i>Беродуал 2-5 мин</i>
<i>Длительность действия</i>	<i>3-5 часов</i>	<i>4-6 часов</i>	<i>6-9 часов</i>
<i>До 6 лет (вес до 22 кг)</i>	<i>1 капля на 1 кг веса до 3 раз в день</i>	<i>8-20 капель 3-4 раза в день</i>	<i>1 капля на 1 кг веса до 3 раз в день</i>
<i>6-14 лет</i>	<i>5-10 капель (в тяжелых случаях до 20 капель)</i>	<i>20 капель 3-4 раза в день</i>	<i>10-20 капель (до 40 капель)</i>
<i>Старше 14 лет</i>	<i>10-20 капель (макс.до 40 капель)</i>	<i>40 капель 3-4 раза в день</i>	<i>20 капель (до 50 капель)</i>
<i>Разведение физраствором</i>	<i>До объема 3-4 мл</i>	<i>До объема 3-4 мл</i>	<i>До объема 3-4 мл</i>

Спасибо за внимание!

