

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ
«Рациональна фармакотерапія в пульмонології»

Навчальна дисципліна	Виробнича практика з фармакотерапії в пульмонології та алергології
Рівень вищої освіти	другого (магістерського) рівня
Галузь знань	22 «Охорона здоров'я»
Спеціальність	226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма	Фармація
Статус дисципліни	вибіркова
Мова навчання	українська
Курс	5
Факультет	Медичний

Методичні рекомендації для самостійної роботи студентів «Раціональна фармакотерапія в пульмонології» при підготовці до практичних занять з дисципліни «Виробнича практика з фармакотерапії в пульмонології та алергології» спеціальності 226 Фармація, промислова фармація.

Автори: Рішко М.В., Лазур Я.В., Чендей Т.В., Прилипко Л.Б.

Рецензенти:

- д.м.н., Дербак М.А. професор, зав. кафедри факультетської терапії медичного факультету УжНУ;

- д.м.н., Товт-Коршинська М.І. професор, в.о. зав. кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 УжНУ.

Затверджено та рекомендовано до друку на засіданні кафедри госпітальної терапії 15.02.22.протокол №4, радою методичної комісії протокол №22-2 від 15 лютого 2022 р., та на засіданні Вченої ради медичного факультету УжНУ протокол № 6 від 3 лютого 2022 р.

© ДВНЗ «УжНУ», 2022.

© Рішко М.В., Лазур Я.В., Чендей Т.В., Прилипко Л.Б., 2022

Вступ. Виробнича практика студентів є одним із важливих видів навчальної роботи і здійснюється з метою набуття виробничих навиків приймати самостійно рішення в реальних виробничих умовах. Вона покликана підготувати майбутніх спеціалістів до реальної практичної роботи, забезпечити належний рівень їхньої професійної підготовки. Студенти 5-го курсу проходять виробничу практику у 10-му семестрі

Метою вивчення навчальної дисципліни «Виробнича практика з фармакотерапії в пульмонології» є вміння використовувати знання про фармакологічні ефекти, механізм дії, фармакокінетику лікарських засобів та принципи їх дозування при проведенні фармакотерапії пульмонологічних захворювань. Вивчення принципів вибору лікарських засобів при захворюваннях органів дихання (ХОЗЛ, астма, негоспітальні пневмонії, інтерстиційні захворювання легень, обструктивний синдром при гіперсенситивному пневмоніті, хронічний кашель, кровохаркання, нагноювальні процеси легень, бронхоектатична хвороба, плеврити). Порівняльна характеристика терапевтичної цінності препаратів по фармакотерапевтичним групам: бета2-агоністи, холінолітики, інгаляційні та системні кортикостероїди, ксантини, антигістамінні, муколітики, протикашльові, антагоністи лейкотрієнових рецепторів,. Принципи вибору лікарських засобів при конкретному захворюванні. Можливість взаємозаміни препаратів.

Відповідно до освітньої програми, вивчення дисципліни сприяє формуванню у здобувачів вищої освіти таких компетентностей:

Загальні компетентності (ЗК):

ЗК 1. Здатність класифікувати препарати, що застосовують при бронхіальній астмі та інших захворюваннях, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом.

ЗК 2. Знання та розуміння протипоказів щодо призначення та побічних ефектів бронходилататорів

Фахові компетентності спеціальні (ФК):

ФК 1. Здатність здійснювати консультивання щодо рецептурних та безрецептурних бронходилататорів.

ФК 2. Здатність здійснювати домедичну допомогу хворим у екстремальних ситуаціях та при невідкладних станах які супроводжуються розвитком бронхообструктивного синдрому.

ФК 3. Здатність забезпечувати раціональне застосування рецептурних та безрецептурних лікарських засобів для профілактики та лікування бронхіальної астми.

Фармакотерапія хворих з бронхообструктивним синдромом.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

**R: ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА РЕСПІРАТОРНУ СИСТЕМУ
R (respratory)**

Класифікаційна система АТС (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) прийнята ВООЗ в якості міжнародного стандарту методології, призначеного для проведення статистичних досліджень у сфері споживання лікарських засобів у різних країнах. Система АТС розробляється під егідою ВООЗ з 1969 р. На початку 70-х років ХХ ст. Норвезьке агентство з контролю за лікарськими засобами (Norsk Medisinaldepot, NMD) модифікувало й розширило Анатомо-терапевтичну класифікацію Європейської асоціації досліджень фармацевтичного ринку (EPhMRA), створивши систему, відому сьогодні як класифікаційна система АТС. Питаннями АТС займається координаційний орган — Центр ВООЗ зі співпраці у методології статистичних досліджень.

АТС підрозділяє лікарські засоби на групи, що мають 5 різних рівнів. Кожен рівень класифікації має буквений або цифровий код.

R01 ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПОРОЖНИНИ НОСА

R02 ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У РАЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ
ГОРЛА

R03 ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОБСТРУКТИВНИХ
ЗАХВОРЮВАННЯХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

R05 ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У РАЗІ КАШЛЮ ТА
ЗАСТУДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

R06 АНТИГІСТАМІННІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО
ЗАСТОСУВАННЯ

R07 ІНШІ ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА РЕСПІРАТОРНУ СИСТЕМУ

Примітка

В минулому R04 інгаляційні антибіотики.

Джерело: <https://compendium.com.ua/uk/atc/r/>

- 4.1. Бронходилататори
- 4.1.1. Адреностимулятори
- 4.1.1.1. Селективні b2-агоністи
- 4.1.1.1.1. b2-агоністи короткої дії-сальбутамол, фенотерол (в беродуалі з іпратропію бромідом)

4.1.1.1.2. b2-агоністи прол. дії- LABA- long acting beta2 adrenergic agonists

формотерол (в симбікорті)-зафірон фортікс
сальметерол (в серетиді з флютиказоном)
олодатерол

4.1.1.2. Неселективні b2-агоністи: орципреналін, ізопреналін.

4.1.2. М-холіноблокатори LAMA- long acting muscarinic antagonists

4.1.2.1. М-холіноблокатори короткої дії

4.1.2.2. М-холіноблокатори прол. дії LAMA- long acting muscarinic antagonists

4.1.3. Ксантини

4.1.3.1. Теофілін-теотард 200 або 300мг, неофілін 100 або 300мг/таб.

4.1.3.2. ЕУФІЛІН 2%-2мл,

4.1.3.3. Доксофілін

4.2.1. Інгаляційні глюкокортикостероїди ІКС:

Будесонід 50 мкг або 200 мкг, - (в симбікорті 80,160,320мкг в 1 дозі)

Флутиказону фууроат(в елєбрато еліпта, релвар еліпта,в серетиді)

Беклометазон 50 мкг, Беклофорт 250 мкг.

4.2.2. Системні глюкокортикостероїди дексаметазон, преднізолон 5мг\таб, метипред 32мг\таб.-застосовують при інтерстиційних пневмоніях.

4.2.3. Комбіновані препарати

4.2.3.1 елєбрато еліпта= флутиказон [ІК] 92мкг +Умеклидинію бромід[Х]55мкг+вілантерол [Б]22мкг LABA LAMA ІКС

4.2.3.2 Симбікорт= будесонід80мкг [ікс]+ формотерол4.5мкг[LABA] або 160/4.5 мкг або 320/9мкг (за GINA стандарт лікування астми) дозволено використовувати 10 доз/добу- зі слів медпредставника фірми Астра зенека

4.2.3.4 Серетид=флютиказон+сальметерол [LABA]

4.2.3.5. Спіолто=тіоторопій 2.5 мкг+олодатерол 2.5 мкг

4.2.3.6 Ультібро=індакатерол 110 мкг (Б2агон)+глікопіроній (Х)-LABA LAMA

4.3. Інші засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів

4.3.1. Моноклональні антитіла тоцилізумаб

4.3.1.1. Моноклональні антитіла, що зв'язують імуноглобулін Е

4.3.2. Інші засоби

4.4. Стабілізатори мембран гладких клітин та блокатори лейкотрієнових рецепторів-

4.4.1. Стабілізатори мембран гладких клітин-кетотіфен, (інтал-недокроміл натрію,кромогліциєва кислота)

4.4.2. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів- монтелукаст, зафірлукаст.

4.5. Стимулятори дихання

4.5.1. Дихальні аналептики-нікетамід застосовують при колапсі в реанімації.

4.6. Муколітичні засоби

4.6.1. Муколітичні засоби прямої дії, або власне муколітики

4.6.1.1. Неферментні муколітики- АЦЦ600.

4.6.1.2. Ферментні муколітики трипсин – не використовують.

4.6.2. Муколітики непрямої дії

4.6.2.1. Секретолітики –амброксол,(мукольван).

4.6.2.2. Мукорегулятори-

4.6.2.3. Стимулятори сурфактанту

4.6.3. Легеневі сурфактанти

4.6.4. Експекторанти

4.6.4.1. Експекторанти рефлексорної дії

4.6.4.2. Мукокінетики

4.6.4.3. Мукогідратанти

4.6.4.4. Стимулятори бронхіальних залоз

4.6.5. Комбіновані засоби та інші-

4.7. Протикашльові препарати

4.7.1. Наркотичні протикашльові засоби-кодеїн, бутамірату цитрат.

4.7.2. Ненаркотичні протикашльові засоби

4.7.3. Комбіновані протикашльові засоби стоптусин – гвайфенезин+ бутамірату цитрат

4.8. Антибіотики

4.9. Антисептичні засоби

Фармакотерапія бронхіальної астми.

B2 агоністи короткої і тривалої дії,

R: ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА РЕСПІРАТОРНУ СИСТЕМУ

R03 Протиастматичні засоби

R03A Адренергічні препарати для інгаляційного застосування

R03AB Неселективні агоністи β -адренорецепторів

R03AB03 Орципреналін

R03AC Селективні агоністи β -адренорецепторів

R03AC02 Сальбутамол

R03AC04 Фенотерол

R03AC12 Салметерол

R03AK Адренергічні засоби в комбінації з іншими протиастматичними препаратами

R03AK03 Фенотерол та інші протиастматичні засоби

R03AK04 Сальбутамол та інші протиастматичні засоби

379

Класифікація в залежності від селективності та тривалості дії

У клінічній практиці БДА розділені на групи в залежності від селективності та тривалості дії:

– В залежності від селективності:

неселективні (ізопреналін, орципреналін та ін.);

бета-2-селективні (сальбутамол, фенотерол, тербуталін, сальметерол, формотерол та ін.).

– За тривалістю дії:

короткої (сальбутамол, фенотерол, тербуталін та ін.);

пролонгованої (сальметерол, формотерол, олодатерол і ін.).

Фармакокінетика

B2 агоністи короткої і тривалої дії,

БДА приймаються інгаляційно, перорально або вводяться парентерально. Інгаляційно всмоктуються найшвидше. Фармакокінетика залежить від шляху введення. БДА піддаються пресистемному метаболізму при першому проходженні через печінку, тому біодоступність пероральних форм є порівняно низькою. Швидкість метаболізму бета-адреноміметиків залежить від способу введення.

При інгаляційному шляху введення біодоступність бета-2-агоністів зменшується через те, що частина препарату не досягає бронхів (частина осідає у порожнині рота або виходить через дихальні шляхи з повітрям, що видихається). Біодоступність при цьому варіює у залежності від типу пристрою доставки: при застосуванні дозованого аерозолу лише близько 20 % дози досягає легенів, при вдиханні порошкових (дискхалер, турбухалер) – до 30 %, а при використанні небулайзера – лише 5-7 %.

Фармакокінетичні особливості БДА залежать від їх фізико-хімічних властивостей (у першу чергу ліпофільності/гідрофільності молекули) і особливостей механізму дії.

Гідрофільні молекули (сальбутамол, фенотерол, тербуталін) легко розчиняються в слизу, що покриває епітелій бронхів, і швидко (протягом декількох хвилин) зв'язуються з рецепторами, що пояснює швидкий початок дії. Однак, через високу гідрофільність вони і швидко «вимиваються» із зони рецептора, що обумовлює короткочасність їх дії (до 4-6 год).

Довгі ліпофільні молекули (салметерол, формотерол) швидко депонуються в клітинах слизової оболонки бронхів і довгий час затримуються в них, що забезпечує тривалий ефект (до 12 год).

При пероральному прийомі більшою мірою всмоктуються ізопреналін, салметерол і сальбутамол 80-85 %, формотерол 65 %, меншою мірою – тербуталін 25-80 %.

Ізопреналін, сальбутамол і тербуталін при внутрішньовенному введенні виводяться в значній мірі (50-60 % дози) у незміненому вигляді, при пероральному прийомі – головним чином у вигляді метаболітів.

Ізопреналін швидко і повністю метаболізується у стінці кишківника і печінці, тому його біодоступність дуже мала (<10 %); у формотеролу, сальбутамолу і тербуталіну вона дорівнює 30-50 %, у орципреналіну і фенотеролу дещо вища.

БДА незначно зв'язуються з білками плазми крові, за винятком формотеролу 61-65 %, з них 53 % зв'язуються з альбумінами).

Фармакодинаміка

БДА, стимулюючи бета-адренорецептори бронхів, приводять до розслаблення їх гладкої мускулатури і збільшення діаметру. Стимуляція бета-адренорецепторів призводить до активації аденілатциклази з утворенням комплексу з G-протеїном, під впливом якого підвищується вміст внутрішньоклітинного циклічного аденозин-3,5-монофосфату (цАМФ). Останнє призводить до активації протеїнкінази А, яка фосфорилує деякі внутрішньоклітинні білки, в результаті чого відбувається зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію (активне його «перекачування» з клітини в позаклітинний простір), гальмується гідроліз фосфоінозитида, інгібуються кінази легких ланцюгів міозину і, нарешті, «відкриваються» великі кальцій-активуючі калієві канали, що обумовлює реполяризацію (розслаблення) гладком'язових клітин і секвестрацію кальцію в позаклітинне депо. Окрім того, бета-2-агоністи можуть безпосередньо зв'язуватися з калієвими каналами і викликати релаксацію гладких клітин незалежно від підвищення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ.

Додаткові ефекти бета-2-агоністів включають:

– протизапальний (у БДА пролонгованої дії) за рахунок пригнічення вивільнення медіаторів запалення, зменшення проникності капілярів (запобігання розвитку набряку слизової бронхів);

- зменшення холінергічної рефлекторної бронхоконстрикції за рахунок пригнічення холінергічної передачі;
- оптимізація мукоциліарного кліренсу за рахунок модуляції продукції слизу підслизовими залозами.

Селективність бета-2-агоністів

До селективних БДА, що вибірково блокують бета-2-адренорецептори, локалізованих переважно в бронхіальному дереві, відносяться сальбутамол, фенотерол, тербуталін, формотерол, сальметерол.

Перевага віддається селективним БДА для забезпечення бронходилатації та мінімізації небажаних явищ, за рахунок стимуляції альфа- і бета-1-рецепторів.

У більшості випадків помірне застосування бета-2-агоністів не веде до розвитку небажаних ефектів. Селективність до бета-2-адренорецепторів завжди відносна і залежить від дози. Незначна активація альфа- і бета-1-адренорецепторів, непомітна при звичайних середньотерапевтичних дозах, стає клінічно значущою при збільшенні дози препарату або частоти його прийому протягом дня.

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Основні показання:

- бронхіальна астма (БА), включаючи профілактику бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням;
- хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ);
- бронхолегеневі захворювання, що супроводжуються гіперреактивністю і бронхіальною обструкцією (силікоз, бронхоектатична хвороба, туберкульоз легень, емфізема легень, ін.);
- підготовка перед введенням лікарських препаратів в аерозолях (у т.ч. антибіотиків, муколітичних засобів, глюкокортикостероїдів). Проведення бронходилатаційних тестів при дослідженні функції зовнішнього дихання;
- загрозові передчасні пологи зі скорочувальною діяльністю матки; пологи до

37-38 тижнів вагітності; істміко-цервікальна недостатність, зменшення частоти серцевих скорочень плода в залежності від скорочень матки в періоди розкриття шийки матки і вигнання.

Найбільшою мірою БА використовуються в пульмонології. Інгаляційні БА

включені до міжнародних та національних протоколів з надання медичної допомоги пацієнтам з бронхіальною астмою і ХОЗЛ. БА призначаються з профілактичною метою тривало і/або за потребою (для ліквідації симптомів). Перевага віддається інгаляційним формам лікарських засобів. При цьому більш ефективними вважаються пролонговані і комбіновані препарати.

БА короткої дії застосовуються як препарати «швидкої допомоги» для зняття гострого бронхоспазму або профілактично. У хворих на бронхіальну астму пролонговані БА призначаються додатково до інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), замість підвищення дози останніх у випадку, якщо проведена базисна терапія стандартними дозами ІГКС була недостатньою для досягнення контролю захворювання. У пацієнтів ХОЗЛ пролонговані БА можуть призначатися в якості препаратів базисної терапії захворювання.

Дозування основних форм БА представлено в табл. 1

Міжнародна назва	Доза в одній інгаляції (мкг)	Середні дози (мкг/добу)	Кратність прийому (раз на добу)
Сальбутамол	100, 200	100-600	3-4 або для усунення симптомів, не більше 6

Фенотерол	100, 200, 400	100-1200	3-4 або для усунення симптомів, не більше 6
Тербуталін	100, 250	250-500	4 (кожні 6 год)
Сальметерол	25,100	200	2 і для усунення симптомів
Формотерол	12,24	24,48	2 і для усунення симптомів

Побічна дія БДА викликають різноманітні побічні ефекти, що пояснюється присутністю бета-адренергічних рецепторів у всіх органах і тканинах організму.

Найбільш важливі побічні ефекти БДА:

- синусова тахікардія, транзиторне розширення периферичних судин;
- м'язовий тремор, внутрішнє тремтіння;
- гіпокаліємія та, як наслідок, – подовження інтервалу QT і порушення серцевого ритму;
- з боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, занепокоєння, нудота, блювота;
- метаболічні порушення (підвищення рівня вільних жирних кислот у сироватці крові, інсуліну, глюкози, пірувату та лактату) при системному введенні великих доз;
- алергічні реакції: у поодиноких випадках – ангіоневротичний набряк, шкірні висипання, кропивниця, артеріальна гіпотензія, колапс;
- з боку травної системи: можливі нудота, відрижка, блювання, погіршення перистальтики кишківника;
- кашель, рідко – парадоксальний бронхоспазм.

Часте регулярне застосування інгаляційних БДА може призвести до розвитку толерантності (десенситизації) до них. Надмірно інтенсивна стимуляція бета-адренорецепторів сприяє зниженню чутливості рецепторів до БДА в результаті їх роз'єднання з G-протеїном і аденілатциклазою. Накопичення цАМФ сприяє переходу рецептора в неактивний стан. При збереженні надмірної стимуляції зменшується число рецепторів на поверхні клітини («down»-регуляція). При цьому бета-рецептори гладких м'язів бронхіального дерева більш стійкі до десенситизації, ніж рецептори нереспіраторних зон (наприклад, скелетної мускулатури або ті, що регулюють метаболізм). Десенситизація розвивається довгостроково, протягом декількох днів або тижнів, на відміну від тахіфілаксії, яка розвивається дуже швидко і не пов'язана з функціональним станом рецепторів. Цей факт пояснює зниження ефективності лікування і вимагає обмеження частоти застосування БДА.

Встановлено, що у здорових осіб швидко розвивається толерантність до високих доз сальбутамолу, а до фенотеролу і тербуталіну – ні. Разом з тим у хворих на БА толерантність до бронхолітичного ефекту бета-2-агоністів

з'являється рідко, набагато частіше розвивається толерантність до їх бронхопротективної дії.

- загроза викидня в I і II триместрах вагітності, передчасне відшарування плаценти, кровотеча або токсикоз у III триместрі вагітності;
- дитячий вік до 2 років;
- ішемічна хвороба серця;
- порушення серцевого ритму і провідності, особливо атріовентрикулярна блокада III ступеня;
- важка серцева недостатність;
- гостра коронарна патологія;
- пороки серця;
- гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія;
- тиреотоксикоз;
- відоме або підозрюване подовження інтервалу QT (QT скорегований > 0,44 сек);
- декомпенсований цукровий діабет (пацієнтам, що страждають на діабет, на початку лікування слід додатково контролювати концентрацію глюкози в крові, оскільки бета-2-агоністи мають гіперглікемічний ефект;
- підвищена чутливість до бета-адреноміметиків.

Взаємодія БДА з іншими лікарськими засобами БАБ сумісні з більшістю препаратів, що використовуються в пульмонологічній практиці. При комбінації з антихолінергічними препаратами вдається досягти посилення і пролонгації бронходилатуючого ефекту. -**Беродуал**, Спіолто респігат.

Доведена доцільність комбінованого застосування ІГКС і бронходилататорів.

Кортикостероїди посилюють експресію бета-2-рецепторів і зменшують потенційну десенситизацію у той час, як пролонговані бета-2-агоністи збільшують чутливість кортикостероїдних рецепторів до ІГКС. Перевага віддається комбінованим формам препаратів: сальметерол з флутиказоном **серетид** і формотерол з будесонідом. **Симбікорт** При цьому відзначається краща комплаєнтність, потенціювання дії, виключається ризик використання тільки одного з препаратів у рамках тривалої терапії захворювання.

Одночасне призначення бронхолітиків з подібним механізмом дії призводить до адитивного ефекту і явищ передозування. При одночасному застосуванні сальбутамолу з некардіоселективними бета-адреноблокаторами можливе взаємне пригнічення терапевтичних ефектів; з теофіліном (відбувається уповільнення його біотрансформації у печінці та кумуляція) – підвищується ризик розвитку тахікардії та аритмії, зокрема надшлуночкової екстрасистолії. При одночасному застосуванні з похідними ксантину, ГКС або діуретиками зростає ризик розвитку гіпокаліємії.

При одночасному застосуванні з інгібіторами MAO і трициклічними антидепресантами відзначається посилення дії фенотеролу. Не рекомендується призначати з препаратами кальцію, вітаміну Д, мінералокортикоїдами.

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ

1. Які з перерахованих препаратів використовуються при нападі бронхіальної астми?

- A. Бета-2-агоністи.
- B. Бета-2-адреноблокатори.
- C. Антихолінергічні препарати.
- D. Муколітики.
- E. Інгаляційні глюкокортикостероїди.

2. Бета-2-агоніст короткої дії це:

- A. Іпратропій бромід.
- B. Сальметерол.
- C. Сальбутамол.
- D. Формотерол.
- E. Будесонід.

3. До групи бета-2-агоністів тривалої дії відноситься:

- A. Сальбутамол.
- B. Фенотерол.
- C. Тербуталін.
- o. Сальметерол.Формотерол.
- E. Ізопреналін.

1 – A, 2 – C, 3 – D

R03BB. Антихолінергічні засоби

R: ЗАСОБИ, ЩО ДІЮТЬ НА РЕСПІРАТОРНУ СИСТЕМУ

R03 Протиастматичні засоби

R03B Інші протиастматичні засоби для інгаляційного застосування

R03BB Антихолінергічні засоби

R03BB01 Іпратропій бромід

Клінічна класифікація

У клінічній практиці антихолінергічні препарати розділено на групи залежно від переважного впливу на рецептори і в залежності від їх селективності:

– **Залежно від впливу на рецептори:**

□ М-холіноблокатори (M1, M2, M3): атропін, гоматропін, скополамін, платифілін, метадин, пірензепін, іпратромій бромід, тіотропію бромід та ін.;

□ Н-холіноблокатори (гангліоблокатори і курареподібні речовини): бензогексоній, пентамін, арфонад, гигроній, тубокурарин, дитилін і ін.

– **За селективністю дії:**

□ неселективні (центральні): атропін, гоматропін, скополамін, платифілін, метадин, пірензепін і др.;

□ селективні (периферичні): іпратропій бромід, тіотропію бромід і ін.

У даному розділі буде розглянуто М-холіноблокатори, що застосовуються в пульмонологічній практиці.

Фармакокінетика

М-холіноблокатори приймаються інгаляційно, перорально або вводяться парентерально.

Фармакокінетика залежить від шляху введення.

Усі М-холіноблокатори характеризуються вкрай низькою абсорбцією. Виводяться через кишківник. Погано розчиняються в жирах і слабо проникають через біологічні мембрани. Невелика частина, що всмоктується, метаболізується в неактивні або слабо активні антихолінергічні метаболіти, які виводяться нирками.

При інгаляційному шляху введення біодоступність іпратропіума броміду складає не більше 10 %, а решта осідає у глотці або порожнині рота і проковтується; при призначенні всередину біодоступність складає 5-10 %, при парентеральному введенні – 90 %. T_{1/2} при призначенні всередину – 3-4 год. Бронходилатуючий ефект розвивається через 5-15 хв, досягає максимуму через 1-2 год і продовжується до 6 год (іноді до 8 год).

При інгаляційному способі введення абсолютна біодоступність тіотропіума броміду складає 19,5 %. Стах після інгаляції порошку в дозі 18 мкг досягається через 5 хв. Зв'язування з білками плазми – 72 %. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Після інгаляції термінальне T_{1/2} складає 5-6 діб. Бронходилатуючий ефект розвивається через 30 хв і продовжується до 24 год, що пов'язано з повільною дисоціацією від M3-рецепторів.

Фармакодинаміка

Блокують М3-холінорецептори гладкої мускулатури трахеобронхіального дерева (переважно на рівні крупних і середніх бронхів) і пригнічують рефлекторну бронхоконстрикцію, пов'язану з впливом n. vagus; зменшують секрецію залоз слизової оболонки порожнини носа і бронхіальних залоз. Являються конкурентними антагоністами ацетилхоліну на рецепторах постсинаптичних мембран гладкої мускулатури бронхів і слизових залоз.

Інші ефекти М-холіноблокаторів:

– Розширення зіниці (мідріаз), підвищення внутрішньоочного тиску, параліч акомодатії.

– Пригнічення секреторної активності залоз зовнішньої секреції: слинних, бронхіальних, потових, шлункових і кишкових. Виявляється сухістю в порожнині рота і ускладненням ковтання, сухістю шкіри, зниженням секреції шлункового соку, зменшенням утворення бронхіального слизу; зниження потовиділення може призвести до підвищення температури тіла.

– Тахікардія як результат ослаблення вагусних впливів на серце і переважання симпатичної імпульсації.

– Розслаблення гладкої мускулатури внутрішніх органів (спазмолітична дія).

– Дія на центральну нервову систему у препаратів, проникаючих через гематоенцефалічний бар'єр (збудлива дія атропіну, при передозуванні – неспокій, рухове і мовне збудження, психоз. Пригнічення центральної нервової системи і вестибулярні розлади при прийомі скопаламіна).

Показання та принципи використання в терапевтичній клініці

Основні показання:

– ХОЗЛ;
– бронхіальна астма (БА);
– бронхообструктивний синдром іншого генезу, у тому числі і при хірургічних операціях;

– проби на зворотність бронхообструкції;

– підготовка дихальних шляхів перед введенням інших лікарських препаратів в аерозолях (антибіотиків, муколітичних препаратів, ГКС і ін.);

– застосування антихолінергічних засобів при захворюваннях інших органів і систем:

□ кардіологія – синусна брадикардія, обумовлена впливом n. vagus, брадіаритмія, СА-блокада, АВ-блокада II ст., миготлива аритмія (брадісистолічна форма);

□ анестезіологія – підготовка перед наркозом; для зниження секреції слинних залоз, попередження ларингоспазму, нудоти і інших побічних ефектів, пов'язаних із збудженням блукаючого нерва;

□ офтальмологія – для дослідження очного дна;

□ отруєння М-холіноміметиками і антихолінестеразними засобами (високі дози атропіну).

М-холіноблокатори широко використовуються в пульмонології.

Інгаляційні М-холіноблокатори включено до міжнародних і національних протоколів з надання медичної допомоги пацієнтам з ХОЗЛ і БА. Перевага надається інгаляційним формам.

При цьому ефективнішими вважаються пролонговані і комбіновані препарати. До М-холінолітиків не виникає тахіфілаксії при повторному застосуванні. При застосуванні в рекомендованих дозах відсутня кардіотоксична дія, що дозволяє використовувати їх у пацієнтів з поєднаною патологією з боку серцево-судинної системи.

М-холіноблокатори є препаратами першої лінії як засоби базисної терапії ХОЗЛ.

У пацієнтів з ХОЗЛ чутливість М-холінорецепторів бронхів не зменшується з віком, що дозволяє ефективно застосовувати холінолітики у хворих ХОЗЛ похилого та літнього віку. Призначаються для базисної терапії з II стадії захворювання.

При ХОЗЛ легкого ступеня тяжкості М-холіноблокатори призначають переважно в період погіршення стану (тривалість застосування повинна бути менше 3 тижнів), на пізніших стадіях ХОЗЛ – постійно. Навіть короткі курси М-холінолітиків покращують показники функції зовнішнього дихання (ФЗД), але доведено, що тривале застосування має особливі переваги.

Тривале застосування іпратропіума броміду порівняно з тривалим застосуванням бета-2-агоністів короткої дії призводить до статистично значущого збільшення початкових показників ФЗД, збільшення постбронходилатаційної відповіді, а також поліпшення насичення киснем артеріальної крові (SaO₂) при ХОЗЛ середньої тяжкості.

Іпратропій бромід зазвичай застосовується у формі дозованих аерозолів, рекомендована доза: 1-2 інгаляції 3-4 рази на добу.

Для тривалої базисної терапії ХОЗЛ поза періодом загострення перевага віддається пролонгованому препарату тіотропіуму броміду один раз на добу. За наслідками багатоцентрових рандомізованих досліджень його застосування у пацієнтів з ХОЗЛ різного ступеня тяжкості достовірно зменшує прояви задишки і частоту загострень у порівнянні з базовою терапією, що включає застосування бета-2-агоністів короткої дії, метилксантинів і інгаляційних кортикостероїдів, з сальметеролом і іпратропіумом бромідом. Препарат зменшує клінічні симптоми, підвищує толерантність до фізичних навантажень, уповільнює прогрес захворювання, зменшує число загострень ХОЗЛ, збільшує період до моменту першого загострення в порівнянні з плацебо, зменшує число випадків госпіталізації, пов'язаної із загостренням ХОЗЛ, збільшує час до моменту першої госпіталізації і покращує якість життя пацієнтів.

У пацієнтів з бронхіальною астмою М-холіноблокатори є препаратами другої лінії, що обумовлено їх пізнішим початком дії. Враховуючи достатньо

повільний початок дії, їх застосування як препаратів для зменшення симптомів, не виправдано. Також застосовуються у випадках толерантності до бета-2-агонистів.

Найбільш важливі побічні ефекти:

– З боку органів шлунково-кишкового тракту: сухість у роті (зазвичай легкого ступеня тяжкості, часто зникає при продовженні лікування), закріп.

– З боку респіраторної системи: кашель, місцеве роздратування, можливий розвиток бронхоспазму.

– З боку серцево-судинної системи: тахікардія, суправентрикулярна тахікардія, миготлива аритмія, серцебиття (зустрічаються рідко і носять зворотній характер).

– Інші: утруднення або затримка сечовипускання (у чоловіків із сприяючими

чинниками), ангіоневротичний набряк, нечіткий зір, гостра глаукома (пов'язані з антихолінергічною дією).

Протипоказання

– Підвищена чутливість до атропіну і його похідних.

– Підвищена чутливість до іпратропіуму броміду або до інших компонентів препарату.

– Вагітність (I триместр).

– З обережністю – закритовугільна глаукома, обструкція сечовивідних шляхів, гіперплазія передміхурової залози; грудне вигодовування, дитячий вік. Необхідне ретельне спостереження за хворими з помірною або важкою нирковою недостатністю, які отримують препарат в комбінації з іншими препаратами, які екскретуються, в основному, нирками.

Взаємодія М-холінолітиків з іншими лікарськими засобами М-холінолітики сумісні з більшістю препаратів, що використовуються в пульмонологічній практиці. Потенціюють бронхолітичний ефект бета-адреноміметиків і похідних ксантина. Підсилюють холінолітичну дію інших препаратів.

Адренергічні засоби в комбінації з іншими протиастматичними препаратами

R03AK Адренергічні засоби в комбінації з іншими протиастматичними препаратами

R03AK03 Фенотерол і інші протиастматичні засоби

R03AK04 Сальбутамол і інші протиастматичні засоби

Комбіноване застосування М-холіноблокаторів з симпатоміметиками в одній лікарській формі демонструє ефективнішу бронходилатуючу дію, ніж роздільне застосування кожного з препаратів при зниженні ризику розвитку побічних реакцій.

Представники: іпратропію бромід-атровент, тіотропію бромід, умеклідінію бромід, глікопіроній.

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ

1. Тривалість дії тіотропіума броміду складає:
 - A. 2 год.
 - B. 3-4 год.**
 - C. 6-8 год.
 - D. 12 год.
 - E. 24 год.
2. Антихолінергічні препарати короткої дії є препаратами вибору для лікування:
 - A. БА.
 - B. ХОЗЛ.**
 - C. Пневмонії.
 - D. Бронхоектотичної хвороби.
 - E. Гострого бронхиту.
3. Які типи рецепторів гладкої мускулатури трахеобронхіального дерева блокують селективні антихолінергічні препарати?
 - A. M1.
 - B. M2.
 - C. M3.
 - D. M1 та M2.
 - E. всі перераховані**

1E, 2B,3E.

4.2.1. Інгаляційні глюкокортикостероїди

Фармакотерапевтична група: R03BA01 – протиастматичні засоби для інгаляційного застосування.

1.Беклометазон (бекотид, беклофорт) 50-250 мкг на 1 вдих

Основна фармакотерапевтична дія: ІКС з високою місцевою протизапальною та антипроліферативною дією; звужує судини та пригнічує пізню стадію АР; у рекомендованих дозах не призводить до серйозних негативних ускладнень терапії, які можуть з'явитися після застосування системних ГК; механізм дії ще достатньо не вивчений; ефект розвивається посту пово протягом одного тижня, тому не застосовується для лікування г. астматичного нападу; при застосуванні у вигляді аерозольної суспензії відкладається у роті і носових ходах, трахеї, бронхах і легенях.

Показання для застосування ЛЗ: БА, головним чином у випадках, коли неефективні звичайні бронходилататори ВООЗ і кромолін-натрій; є одним з основних компонентів базисного профілактичного лікування БА.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: початкова доза залежить від тяжкості захворювання; дорослим та дітям віком старше 12 років при астмі легкого ступеня доза повинна становити 200-600 мкг/день у декілька застосувань, при астмі помірного ступеня 600- 1000 мкг/день у декілька застосувань, при астмі тяжкого ступеня рекомендованими дозами препарату є 1000-2000 мкг/день у декілька застосувань. Дозу препарату потім можна відкоригувати для досягнення контролю над симптомами астми або зменшувати до мінімально ефективної залежно від індивідуальної реакції хворого. Дітям віком старше 4 років – не більше 400 мкг на день у декілька застосувань.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ:

- кандидоз (кандидозний стоматит) порожнини рота та горла (частота цього у складення підвищується при дозах беклометазону дипропіонату, що перевищують 400 мкг/добу);

- подразнення горла
- охриплість або відчуття, що у горлі дере;
- головний біль,
- нудота,
- неприємні смакові відчуття,
- жовтяниця;
- шкірні висипання,
- кропив'янка, свербіж,
- еритема,
- ангіоневротичний набряк очей, обличчя, губ та ротоглотки,
- респіраторні симптоми (задишка та/або парадоксальний бронхоспазм) та анафілактоїдна/анафілактична реакції,
- дуже рідко синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків,
- зменшення мінералізації кісток, катаракта та глаукома.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату ; вагітність, період лактації (рекомендується лише в обґрунтованих випадках), туберкульоз легенів.

Визначена добова доза (DDD): інгаляційно – 0,8 мг.

2. Будесонід (Budesonide) 100-400 мкг у дозі.

Фармакотерапевтична група: R03BA02 – препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Глюкокортикоїди.

Основна фармакотерапевтична дія: місцева протизапальна та антипроліферативна дія спорідненість з ГКС рецепторами є приблизно в 15 разів більша ніж у преднізолону; протизапальна дія зумовлює зменшення бронхіальної обструкції як на ранньому, так і на пізньому етапі АР; знижує активність гістаміну та метахоліну; після інгаляційного застосування швидко абсорбується; пікова концентрація у плазмі досягається в межах 60 хв після початку розпилення та становить приблизно 4 нмоль/л після застосування дози 2 мг; у дорослих легенево розподілення будесоніду, що застосовується через небулайзер, становить приблизно 15% від номінальної дози.

Показання для застосування ЛЗ: лікування БА, ХОЗЛ.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дозування є індивідуальним; суспензія для розпилення: якщо добова доза не перевищує 1 мг, всю дозу можна застосовувати одноразово; якщо потребуються вищі добові дози, дозу слід розділити на 2 застосування на добу; початкова доза має становити - діти старше 6 місяців 0,25 - 0,5 мг/добу (дозу можна підвищити до 1 мг/добу);

Дорослі 1-2 мг/добу; для підтримуючого лікування - діти старше 6 місяців 0,25 -2 мг/добу; дорослі 0,5-4 мг/добу (у дуже тяжких випадках дозу можна підвищити ще більше); після застосування одноразової дози ефекту слід очікувати через кілька год – повний терапевтичний ефект досягається лише через декілька тижнів лікування; підтримуюча доза має бути якомога нижчою; для пацієнтів, які застосовують пероральні стероїди, на початку переходу з пероральних стероїдів пацієнт має бути у відносно стабільному стані, протягом 10 днів застосовують високу дозу у комбінації з дозою перорального ГК, яку застосовували раніше; після цього пероральну дозу слід поступово зменшувати до найменшого можливого рівня, наприклад, на 2,5 мг преднізолону або еквівалента на місяць;

У дітей, які не можуть вдихати через насадку, можна застосовувати дихальну маску; аерозоль для інгаляцій: застосовувати у вигляді інгаляцій двічі на добу – вранці перед сніданком та ввечері перед сном, використовувати спейсер; для дорослих терапевтична доза 200 мкг 2 рази/добу; в період загострення дозу збільшують до 1600 мкг/ добу, в декілька прийомів;

При БА легкого або середнього ступеня тяжкості при встановленому контролі за симптомами захворювання доза становить 200-400 мкг 1 раз на добу ; дітям від 6 років призначають 50-400 мкг двічі на добу; максимальна добова доза в період загострення становить 800 мкг, в декілька прийомів;

порошок для інгаляцій: дітям віком 5-7 років призначають 100-400 мкг/добу, розділені на 2-4 інгаляції (всю добову дозу можна застосовувати одноразово); дітям 7 років та старше - 100-800 мкг/добу, розділені на 2-4 інгаляції (всю добову дозу до 400 мкг включно можна застосовувати одноразово); для дорослих дози становлять 200-800 мкг/добу, розділені на 2-4 інгаляції, у тяжчих випадках добові дози до 1600 мкг включно (добові дози до 400 мкг включно можна застосовувати одноразово); підтримуюча доза має бути якомога нижчою.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: захриплість голосу, відчуття сухості в горлі, сухий кашель; при довготривалому застосуванні у високих дозах можливий розвиток мікозу глотки і гортані; висипання на шкірі, контактний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція і парадоксальний бронхоспазм; у дітей – збудженість, занепокоєння, депресія.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до препарату; активна форма туберкульозу легенів; грибкові та вірусні інфекції дихальних шляхів; афонія; астматичний статус с або підсилення бронхоспазму (для інгаляційних глюкокортикоїдів); І триместр вагітності. Торгова назва – будекорт, пульмікорт.

3. Флутиказон (Fluticasone)

Фармакотерапевтична група: R03BA05 – протиастматичні засоби для інгаляційного застосування. Глюкокортикостероїди.

Основна фармакотерапевтична дія: місцева протизапальна та антипроліферативна дія; при інгаляційному введенні має виражену глюкокортикоїдну протизапальну дію на легені, що виявляється у зменшенні симптоматики та частоти нападів БА, зменшенні симптоматики ХОЗЛ і покращанні функції легенів незалежно від віку, статі, функції легенів, наявності в анамнезі паління та алергологічного статусу; абсолютна біодоступність знаходиться в межах 10-30% номінальної дози залежно від інгаляційного пристрою, що застосовується.

Показання для застосування ЛЗ: БА – профілактичне лікування БА, легкий перебіг БА (паціенти, що потребують періодичного симптоматичного лікування бронходилататорами на регулярній основі); помірний перебіг БА (паціенти, що потребують регулярного протиастматичного лікування, та паціенти з нестабільною астмою або з погіршенням стану на фоні існуючої профілактичної терапії або терапії одними бронходилататорами); тяжкий перебіг БА (паціенти з тяжкою хр. астмою); хр. обструктивні захворювання легенів (ХОЗЛ). **Спосіб застосування та дози ЛЗ:** застосовується тільки інгаляційно; дозу слід підбирати індивідуально, залежно від клінічного ефекту; початкова доза залежить від тяжкості захворювання; аерозоль для інгаляцій: БА – застосовується для профілактики захворювання і тому повинен застосовуватися регулярно, навіть у період відсутності нападів БА; початок терапевтичної дії спостерігається ч/з 4-7 днів, хоча деяке покращання настає

вже ч/з 24 год, особливо у пацієнтів, які раніше не отримували інгаляційні стероїди;

Дорослі та діти віком від 16 років: 100-1 000 мкг 2 р/добу; **легка БА** – по 100-250 мкг 2 р/добу; **помірна БА** - по 250-500 мкг 2 р/добу ; **тяжка БА** - по 500-1000 мкг 2 р/добу; ; дозу препарату потім можна відкоригувати для досягнення контролю за симптомами БА або зменшити до мінімально ефективної залежно від індивідуальної реакції хворого; початкову дозу можна розрахувати як половину добової дози беклометазону дипропіонату або його еквівалента, які пацієнт застосовував у вигляді дозованого інгалятора; діти віком від 4 до 16 років: 50-200 мкг 2 р/добу (застосовувати аерозоль, що містить 50 мкг препарату на дозу ; у багатьох дітей БА добре контролюється при застосуванні доз по 50-100 мкг 2 р/добу; у тих пацієнтів, для яких ця доза є недостатньою, покращання може бути досягнуто шляхом збільшення дози до 200 мкг 2 р/добу, діти від 1 до 4 років: оптимальною дозою для досягнення контролю над симптомами БА є 100 мкг 2 р/добу;

ХОЗЛ: доза для дорослих: по 500 мкг 2 р/добу; покращання звичайно спостерігається ч/з 3-6 місяців (якщо ч/з 3-6 місяців покращання не настає, необхідно переглянути режим лікування пацієнта); суспензія для інгаляції: дорослим і підліткам від 16 років: по 0,5 - 2 мг 2р/день; для лікування нападів астми рекомендується використовувати максимальні вказані дози протягом 7 днів після нападу (після цього намагатися зменшити дозу); діти і підлітки 4-16 років: 1 мг двічі на день; подальше підтримання дози буде зручнішим при застосуванні дозованого аерозольного або порошкового інгалятора.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: кандидоз порожнини рота та глотки; шкірні реакції гіперчутливості; ангіоневротичний набряк (головним чином обличчя та ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка та/або бронхоспазм), анафілактична реакція; с-м Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення надниркових залоз, затримка осту у дітей та підлітків, зменшення мінералізації кісток, катаракта, глаукома; відчуття неспокою, розлади сну, зміни поведінки, включаючи гіперактивність та збудженість, хриплисть голосу; парадоксальний бронхоспазм; з особливою обережністю слід призначати хворим на активний туберкульоз легенів.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Визначена добова доза (DDD): інгаляційно – 0,6 мг. Торгова назва: **Торгова назва фліксотид, флютіксон.**

4.Мометазон (Mometasone)

Фармакотерапевтична група: R03BA07 – протиастматичні засоби для інгаляційного застосування. Глюкокортикостероїди.

Основна фармакотерапевтична дія: протизапальна терапія БА; має місцеву протизапальну дію; механізм протиалергічних та протизапальних ефектів значною мірою полягає в його здатності знижувати вивільнення медіаторів запалення; суттєво інгібує вивільнення лейкотрієнів з лейкоцитів у пацієнтів, що страждають на алергію, інгібує синтез та вивільнення інтерлейкінів 1, 5, 6, а також фактора некрозу пухлини альфа

(IL-1, IL-5, IL-6 та TNF α); він є також сильним інгібітором продукування LT (лейкотрієнів), а крім того – дуже сильним інгібітором продукування Th2-цитокінів, інтерлейкінів 4, 5 (IL-4, IL-5) CD4⁺ Т-клітинами людини.

В дослідженнях *in vitro* продемонстрував спорідненість та здатність до зв'язування з рецепторами ГК людини в 12 разів більшу за дексаметазон, в 7 разів більшу за триамцинолон у ацетонід, в 5 разів більшу за будесонід та в 1,5 рази більшу за флютиказон; в дозах від 200 до 800 мкг/добу покращує функції зовнішнього дихання за показниками пікової швидкості видиху та ОФВ1, знижує потребу в застосуванні інгаляційних β_2 -агоністів; покращання функції дихання спостерігається вже через 24 год після початку терапії, однак максимальний ефект досягається через 1-2 тижні; при багаторазовому введенні - протягом 4 тижнів у дозах від 200 мкг 2 р/добу до 1200 мкг щодня не було виявлено ознак клінічно значущого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (НРА) при будь-якому рівні доз, а помітний рівень системної активності спостерігався лише при дозі 1600 мкг/добу; при використанні доз до 800 мкг/добу ознак пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи не виявлено.

Показання для застосування ЛЗ: БА будь-якого ступеня тяжкості, у тому числі гормонозалежна (пацієнти, що використовують системні чи інгаляційні кортикостероїди) та гормононезалежна (пацієнти, які не досягли достатнього контролю над хворобою, використовуючи інші схеми лікування без використання глюкокортикостероїдів); хр. обструктивні захворювання легенів середнього та тяжкого ступеня тяжкості.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: призначається інгаляційно для систематичного лікування дорослих та дітей з 12 років; рекомендовані дози залежать від тяжкості захворювання; БА легкого та середнього ступеня тяжкості – рекомендована початкова доза становить 400 мкг 1 р/добу (інгаляцію рекомендовано проводити ввечері); у деяких пацієнтів, що раніше отримували високі інгаляційні дози ГК, більш ефективний контроль захворювання досягається, коли добова доза 400 мкг поділена на 2 інгаляції (по 200 мкг 2 р/добу) БНФ; ефективна підтримуюча доза може бути знижена до 200 мкг 1 р/добу з прийомом увечері; доза має визначатися індивідуально і поступово знижуватися до найменшої дози, що забезпечує адекватний контроль перебігу БА;

Тяжка форма БА – початкова рекомендована доза становить 400 мкг 2 р/добу, що є максимальною рекомендованою дозою БНФ, після досягнення ефективного контролю симптомів БА слід поступово знижувати дозу до мінімально ефективної; препарат продемонстрував поліпшення легеневої функції протягом 24 год після першої дози, однак у деяких пацієнтів максимальний позитивний ефект може бути досягнутий не раніше, як за 1-2 тижні чи пізніше;

ХОЗЛ – рекомендована доза становить 800 мкг/добу (як правило, 1 р/добу ввечері); у деяких пацієнтів більш ефективний контроль захворювання досягається, коли добова доза 800 мкг поділена на два прийоми.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: кандидоз порожнини рота, фарингіт, дисфонія та головний біль; поодинокі випадки глаукоми, підвищення внутрішньоочного тиску, розвиток катаракти; зберігається потенційна можливість АР (висипи, кропив'янка, свербіж та еритема, а також набряк повік, обличчя, гу б та горла). Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до компонентів препарату. Торгова назва: **асманекс 200-400 мкг/дозу**.

Тест №1

Які найбільш активний протитуберкульозний ЛЗ Ви знаєте?

- А. Канаміцин.
- В. Цефазолін.
- С. Еритроміцин.
- Д. Флориміцин.
- Е. Ізоніазид.

Тест №2.

Який з засобів групи адреноміметичних засобів порадите хворому з бронхіальною астмою?

- А. Тетризолін (Візін, Тизин).
- В. Клонидін (Клофелін).
- С. Кленбутерол (Спиропент).
- Д. Добутамін (Добутрекс).
- Е. Гуанфацин (Естулік).

Тест №3

До інгаляційних глюкокортикоїдів відносяться:

- А. Будесонід
- В. Сальметерол
- С. Фенотерол
- Д. Амброксол
- Е. Сальбутамол

Тест №4

Який ЛЗ покращує відходження мокроти?

- А. Амброксол.
- В. Будесонід.
- С. Мукалтин.
- Д. Ампіцилін.
- Е. ПАСК.

Тест №5.

Який антибіотик необхідно призначити пацієнту з пневмонією:

- А. Найбільш дешевий.
- В. Найбільш дорожчий.
- С. Який раніше у нього був ефективний.
- Д. Антибіотик з урахуванням чутливості антибіотикограми.
- Е. Найбільш популярний.

Відповіді 1Е 2С 3А 4А 5Д

Додаток 1 Перелік тем, що винесені до аудиторного вивчення дисципліни
«фармакотерапія захворювань органів дихання»

Тема 1. Фармакотерапія хворих з бронхообструктивним синдромом. Фармакотерапія бронхіальної астми. В2 агоністи короткої і тривалої дії, М-холінолітики, інгаляційні кортикостероїди, системні кортикостероїди, антигістамінні препарати, блокатори мембран опасистих клітин, антилейкотрієнові препарати,

Тема 2. Фармакотерапія хворих з легневим інфільтратом – пневмонією. Системні кортикостероїди для лікування інтерстиційних пневмоній. Групи антибіотиків їх сумісність та переносимість, Роль симптоматичних засобів: нестероїдних протизапальних препаратів, антипіретиків у комбінованій терапії.

Тема 3. Фармакотерапія хворих з нагноювальним процесом в легенях. Антибіотики та протигрибкові препарати. Принципи вибору лікарських засобів у конкретній клінічній ситуації, для проведення ефективної та безпечної терапії, можливість заміни препаратів у межах фармакологічної групи. Пробіотики.

Тема 4. Фармакотерапія хворих з хронічним кашлем. Метилксантини, муколітики, відхаркуючі, протикашльові препарати центральної дії. Значення засобів, які виливають на мукоциліарний кліренс, поняття про міжлікарську взаємодію в пульмонології.

Тема 5. Фармакотерапія хворих з кровохарканням. Кровозупинні препарати, інгібітори фібринолізу.

Додаток 2

Природні пеніциліни		
Бензилпеніцилін	в\в в\м	1-3 млн інт\4 год
Амінопеніциліни		
Ампіцилін	перор	0,5- 1г ін\ 6
Амоксицилін		0,5-1 ін\8
Аугментин	В/в перор	1,2 \8 год 0.625\8 або 0.825\12
Сульбактам +ампіцилін= ампісульбін	Вв вм	1,5-3 \6 або8
Пеніцилін стійкий до пепцилази –оксацилін		
	Вв вм перор.	2г \6
Цефалоспорины 1пок		
Цефазолін	Вв вм	1-2г 8\12
цефалексин	перор	0.5\6
Цефалоспорины 2покол		
Цефутоксим	Вв вм	0.75-1.5г\ 8- 12
Цефокситин	Вв вм	1-2г\4-8
Цефамандол	Вв вм	1-2\6
Цефаклор	перор	0.5\8
Цефалоспорины 3 покол		
Цефоперазон	Вв вм	1-2г\8-12
цефотаксим	Вв вм	1-2г\8-12
цефтріаксон	Вв вм	1-2г\12
Цефалоспорины 4 покол		
Цефепім	вв	2г \12г
Цефпіром	вв	2г\12г
Цефалоспорины 5 покол		
Цефтобіпрол –зефтера UK Bel	вв	500 мг\8 7-14дн
Цефтаролін-зінфоро astra zeneka UK dobfar IT		600\12 5-14дн

Карбапенеми		
мерапенем	Вв вв	1г\8г
іміпенем	вв	0.5\6г
В-лактамі меронем	Вв перор	500 мг або 1000мг або 2000\8
Аміноглікозиди ототоксичні Особливо з фуросемідом		
Гентаміцин	Вв вв	5мг\кг \24
тобраміцин	вв	5мг\кг \24
Амікацин-аміцил	вв	500мг \12 або 1000\24
Макроліди		
Джозаміцин	перор	500\12 або 8
Азитроміцин-сумаamed	перор	500\24
Спіраміцин	Вв перор	1.5- 3 млн МО\8-12
Еритроміцин	Вв перор	0.5\6
Фторхінолони II		
Ципрофлоксицин	Вв перор	Вв 0.4\12 перор 0.5\12
офлоксацин	перор	0.2-0.4\12
Фторхінолони III Левофлоксицин	Вв перор	0.5\24 або 0.75\24
Фторхінолони IV Моксифлоксацин		0.4 \24
Тетрацикліни		
Доксациклін		0.2\24
Препарати різних груп		
Лінезолід	Вв перор	600 \12 або 1200\24
Ванкоміцин	вв	1гр\12
Рифампіцин	Вв перор	0.5\12 1000\24
Кліндаміцин	Вв вв перор	0.5\6-8

Додаток 3

Дозування протитуберкульозних препаратів I ряду відповідно до маси тіла, які використовують для лікування хворих 1-3 та 4.3 категорій

Протитуберкульозні препарати (аббревіатура)	Рекомендовані дози для ПТП 1 групи			
	Щоденний		через день або 3 рази на тиждень	
	мг/кг	Г	мг/к г	г
Ізоніазид (H)	5 (4-6)	0,3-0,45	10 (8-12)	0,6
Рифампіцин(R)	10 (8-12)	0,6	10 (8-12)	0,6
Піразинамід (Z)	25 (20-30)	1,5-2,0	35 (30-40)	2,5- 3,0
Стрептоміцин (S)	15 (12-18)	1,0	15 (12-18)	1,0
Етамбутол (E)	15 (15-20)	1,2-1,6	30 (25-35)	1,6- 2,0

Дозування протитуберкульозних препаратів відповідно до маси тіла, які використовують для лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз (моно-, полі, мульти-, розширена резистентність)

Препарат, доза у одиниці випуску	Маса тіла			
	< 33 кг	33-50 кг	51-70	> 70 кг (відповідає максимальній дозі препарату)
1 група: протитуберкульозні препарати I ряду				
Ізоніазид (H)	4-6 мг/кг щоденно або 8-12 мг 3 рази на тиждень	200-300 мг щоденно 450-600 мг 3 рази на тиждень	300 мг щоденно 600 мг 3 рази на тиждень	300 мг щоденно 600 мг 3 рази на тиждень
Рифампіцин (R)	10-20 мг/кг щоденно	450-600 мг	600 мг	600 мг
Етамбутол (E)	25 мг/кг щоденно	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Піразинамід (Z)	30-40 мг/кг щоденно	1000- 1750 мг	1750-2000 мг	2000-2500 мг

2 група: ін'єкційні ПТП				
Стрептоміцин (S) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Канаміцин (Km) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амікацин (Am) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреоміцин (Cm) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
3 групи: фторхінолони				
Офлоксацин (Ofx) (200, 300, 400 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	800 мг	800 мг	800-1000 мг
Левовфлоксацин (Lfx) (250 мг, 500 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	500 мг	750-1000 мг	750-1000 мг
Моксифлоксацин (Mfx) (400 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
Гатифлоксацин (Gfx) (400 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
4 група: бактеріостатичні ПТП II ряду				
Етіонамід (Et) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Протіонамід (Pt) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Циклосерин (Cs) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Теризидон (Trz) (250 мг, 300 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500-600 мг	600-750 мг	750-900 мг
Пара-аміносаліцилова кислота (PAS) (4 г на одиницю виміру)	150 мг/кг Щоденно	8 г	8 г	8-12 г
Натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти	Доза залежить від форми випуску (дивитися в інструкції до препарату)			
Тіоацетазон (Th)	150 мг для дорослих			

5 група: препарати з невизначеною ефективністю (не рекомендуються для рутинного застосування у хворих на МР ТБ, за необхідності застосовуються для хворих на РРТБ, якщо відсутні інші можливості для формування схеми з 4-х ПТП з 1-4 груп)

Клофазимін (Cfz)	100-300 мг для дорослих. Деякі лікарі починають з 300 мг і зменшують дозу до 100 мг через 4-6 місяців лікування
Амоксицилін клавуланова кислота (Amx/Clv)	875-125 мг двічі на день або 500/125 мг тричі на день. Дозування у 1000/250 мг також використовувалося, але побічні ефекти можуть обмежити таке дозування.
Кларитроміцин (Clr)	500 мг для дорослих двічі на день
Лінезолід (Lzd)	600 мг для дорослих двічі на день. Зазвичай лікарі зменшують дозу до 600 мг один раз на день через 4-6 місяців лікування для зменшення побічних ефектів
Ізоніазид у високих дозах	16-20 мг/кг щоденно. Застосовують тільки як додатковий препарат п'ятий препарат у схемі лікування при задовільній переносимості.

Список використаної літератури

1. Клінічна фармакологія: Підручник для студентів і лікарів / [Абдуєва Ф.М., Бичкова О.Ю., Бондаренко І.О. та ін.]; за загальною редакцією М.І. Яблчанського та В. М. Савченка. – Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. – 405 с.

2. Клінічна фармакологія: підруч. для студ. внз: в 2 т. / С.В. Нальотов, І.А. Зупанець, Т.Д. Бахтеева та ін.; за ред. І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2007. – Т. 1. – 348 с.

3. Лечение болезней внутренних органов Т1Лечение болезней органов дыхания.Лечение болезней органов пищеварения.-2ге видання перероб.і доповнене. – М.: Мед літ. 2003. – 560 с. [Окороков А.Н.]

4. <https://compendium.com.ua/uk/atc/r/>

5. Global Initiative for Asthma (GINA) What's new in GINA 2021?

Global Initiative for Asthma (GINA)

What's new in GINA 2021?



GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention

This slide set is restricted for academic and educational purposes only. No additions or changes may be made to slides. Use of the slide set or of individual slides for commercial or promotional purposes requires approval from GINA.

© Global Initiative for Asthma

Формат 60x84/16. Умовн. друк. арк. 1,86. Зам. № 18. Наклад 100 прим.
Видавництво УжНУ «Говерла».
88000, м. Ужгород, вул. Капітульна, 18. E-mail: goverla-print@uzhnu.edu.ua

*Свідоцтво про внесення до державного реєстру
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції –
Серія 3т № 32 від 31 травня 2006 року*