

Лекция № 5

КФ ЛС, применяемых для лечения бронхиальной астмы (БА)

Преподаватель:

Цику Мулиат Абубачировна

План

- I. **Этиология, патогенез, клиника БА.**
- I. **Классификация и узловые моменты в ФТ БА.**
- I. **Классификация ЛС, применяемых для лечения БА:**
 1. *ЛС, тормозящие высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления (стабилизаторы мембран тучных клеток).*
 2. *ЛС, влияющие на рецепторный аппарат гладкой мускулатуры бронхов:*
 - а) *ЛС, стимулирующие адренергические рецепторы – адреномиметики – агонисты.*

- a) Блокаторы М-холинорецепторов (М-холинолитики)
- b) Ингибиторы фосфодиэстеразы – (метилксантины, блокаторы A_1 пуринэргических рецепторов).

3. *Гормональные ЛС (ГКС)*

4. *Антигистаминные ЛС (блокаторы H_1 – гистаминовых рецепторов)*

5. *Отхаркивающие и противокашлевые ЛС.*

6. *Иммуномодуляторы.*

IV. Тактика ФТ приступа БА и астматического статуса.

*Учебник: С.А. Крыжановский
стр. 281-316*

*Справочник: М.Д. Машковский «Лекарственные
средства»*

Конспект лекции.

Определение:

Бронхообструктивный синдром – хроническое заболевание (БОБС) характеризующееся периодически возникающими приступами экспираторной одышки, обусловленной спазмом бронхиального дерева, нарушением бронхиальной проходимости, повышением объема и вязкости бронхиального секрета.



БОБС наиболее часто в клинике встречается в форме БА.

Определение БА – это

инфекционно-аллергическое,

хроническое заболевание и

далее как определение БОБС

Этиология.

Патогенез – 3 фазы

I Фаза – Иммунопатологическая: на слизистой оболочке бронхов образуются антитела – иммуноглобулины, в том числе $Ig E$

II Фаза – Патохимическая – $Ig E$ взаимодействует с тучными клетками слизистой оболочки бронхов → выделяют БАВ (медиаторы аллергии немедленного типа) – гистамин, серотонин, триптизид, простагландины, лейкотриены и т.д.

Доказано, что количество тучных клеток у людей страдающих БА выше.

III фаза – патофизиологическая – БАВ действуют на слизистую оболочку и гладкую мускулатуру бронхов и вызывают спазм, отек слизистой оболочки, воспалительные инфильтраты, сгущение бронхиального секрета и т.д..

Клинически эта фаза характеризуется приступом БА

Классификация : Клинико-патогенетические варианты БА и узловые моменты этиотропной терапии.

1. Атопическая (аллергическая) БА – вызывается неспецифическими аллергенами:

- Прекращение контакта с аллергеном;
- Гипоаллергенная диета и ведение пищевого дневника;
- Гипоаллергенный быт;
- Стабилизация тучных клеток;
- Гипосенсибилизация.

2. Инфекционно-аллергическая (инфекционно-зависимая) БА:

- ◆ Санация очагов хронической инфекции;
- ◆ Нормализация отхождения мокроты;
- ◆ Применение иммуномодуляторов.

3. Неврогенная или нервно-психическая БА

- ◆ Седативные ЛС;
- ◆ Психотерапия.

4. Ваготоническая БА.

Развивается из-за повышения активности П.Н.С.
→ симптомы БА на фоне брадикардии,
гипергидроза (повышенное потоотделение,
особенно, ладоней и ступеней и стойкий
красный дермографизм)

□ М – холинолитики

5. Астма физического усилия

- ◆ С профилактической целью – БМКК
 - ◆ М – холинолитики
 - ◆ Пролонгированные B_2 – агонисты.
- 

6. Гормонозависимая БА – дефицит гормонов коры надпочечников

- ◆ Заместительная терапия ГКС

7. Аспириновая

- ◆ Исключить контакт с аспиринсодержащими ЛС

8. Холодовая

- ◆ Исключить контакт с холодом.
- 

КЛАССИФИКАЦИЯ БА ПО ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ

1. Легкое эпизодическое (интерметирующее) течение:
 - Кратковременные приступы удушья реже 1 раза в неделю;
 - Ночные приступы 1-2 раза в месяц;
 - Отсутствие (симптомов) приступов и нормальная функция внешнего дыхания между обострениями;
 - $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за первую секунду) более 80% от нормы.

2. Легкое персистирующее течение:

- Приступы от 1 раза в неделю до 1 раза в день;
- Ночные приступы более 2-х раз в месяц
- Обострения могут снижать физическую активность и сон;
- $ОФВ_1$ равен или меньше 80% от нормы.

3. Течение средней тяжести:

- Ежедневные приступы;
- Ночные приступы более 1 раза в неделю.
Приступы более тяжелые, длительные приводят к ограничению физической активности и сна;
- $ОФВ_1$ 60-80% от нормы

4. Тяжелое течение:

- Частые дневные и ночные приступы;
- Постоянное наличие симптомов;
- Ограничение физической активности и сна;
- $ОФВ_1$ менее 60% от нормы.

На этой классификации БА по степени тяжести основана ступенчатая терапия БА.

ФТ БА - может быть этиотропной, патогенетической, заместительной и симптоматической.



ЛС

1. ЛС, тормозящие высвобождение гистамина и др. медиаторов аллергии и воспаления (стабилизаторы мембран тучных клеток):

1. Кетотифен – задитен
2. Недокромил натрия (тайлед)
3. Кромглициевая кислота – её ЛФ:

- a) Интал - кромолин натрия - капсулы (порошок) для ингаляций.
- b) Бикромат - водный раствор для ингаляций
- c) Ломусол (ринокорм) - 2% р-р для лечения ринитов
- d) Налкром - капсулы для приема *per os*
- e) *Оптикорм - 2% р-р глазной.*
- f) *Комбинированные препараты, содержащие интал:*
 - ⊙ *Интал плюс - интал + сальбутамол*
 - ⊙ *Дитек - интал+фенотерол.*

ФД

1. Блокируют кальциевые каналы мембран тучных клеток (стабилизируют мембраны) → ↓ выделение гистамина и др. медиаторов аллергии.
2. Блокируют активность фермента фосфодиэстеразы, вызывающего распад цАМФ (циклического аденозинмонофосфата), что ведет к повышению содержания цАМФ в клетках гладкой мускулатуры бронхов → и они расслабляются → бронхи расширяются.
3. Повышают чувствительность B_2 - адренорецепторов к катехоламинам и препятствуют реализации бронхоспастического действия блуждающего нерва.



ПД

ингаляции могут вызвать – першение в горле, сухость во рту, кашель, осиплость голоса и возможны бронхоспазм (порошок)

Кетотифен – может вызвать

заторможенность, вялость, сонливость, повышение аппетита и массы тела.

Применение

Лекарственные средства данной группы предупреждают, но не купируют бронхоспазм, поэтому их применяют только для профилактики приступов БА

II. ЛС, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЦЕПТОРНЫЙ АППАРАТ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ БРОНХОВ.

Тонус гладкой мускулатуры бронхов зависит от многих факторов, но в конечном итоге сводится к уровню содержания цАМФ и цГМФ (циклического гуанидин монофосфата) в клетках гладкой мускулатуры – «регуляторов» их тонуса.

- Повышение концентрации цАМФ в клетках приводит к их расслаблению → бронхи расширяются
- Повышение цГМФ в клетках → сокращение → сужение бронхов

ТАКИМ ОБРАЗОМ:

ЛС ↑ содержание цАМФ и ↓ цГМФ в клетках гладкой мускулатуры бронхов будут эффективны в лечении БА. Такими свойствами обладают ЛС, действующие на рецепторы гладкой мускулатуры бронхов.

4 типа рецепторов:

α – адренорецепторы;

β – адренорецепторы;

M – холинореактивные рецепторы;

A_1 и A_2 – пуриnergические рецепторы.



Регуляторы тонуса гладкой мускулатуры бронхов	Бронходилатация (расширение)	Бронхоспазм (сужение)
цАМФ	↑	↓
цГМФ	↓	↑
β-адренорецепторы	Возбуждение	Блокирование
М- холинореактивные рецепторы	Блокирование	Возбуждение
A ₁ – пуриnergические рецепторы	Блокирование	Возбуждение
A ₂ – пуриnergические рецепторы	Возбуждение	Блокирование
α - адренорецепторы	Блокирование	Возбуждение

1). ЛС, стимулирующие адренергические рецепторы – Адреномиметики:

1. Стимуляторы α и β –адренергических рецепторов:

- Адреналина гидрохлорид

2. Симпатомиметики:

- Эфедрина гидрохлорид
- Комбинированные ЛС, содержащие эфедрин

1. Астфиллин 3. Солутан

2. Гамбаран 4. Эфатин

2). Стимуляторы β_1 и β_2 адренергических рецепторов (неизбирательные β -адреномиметики):

1. Гексопреналин – ипрадол

2. Изопротеренол – изадрин

3. Орципреналин – алупент, астмопент

Пролонгированная ЛФ изопротеренола –
Савентрин

3). Стимуляторы β_2 – адренергических рецепторов (селективные β_2 – адреномиметики – β_2 – агонисты).

Короткого действия:

а) Сальбутамол, его ЛФ:

- Вентодиск (порошок для ингаляций)
- Вентолин – аэрозоль и р-р для ингаляций
- Волмакс – таблетки

Комбинированные ЛФ с сальбутолом:

- интал плюс – интал + сальбутамол
- Тео Астхалин – форте и SR

б) Тербуталин, его ЛФ:

- Бриканил – таблетки
- Бриканил – порошок для ингаляций

в) Фенотерол, его ЛФ:

- Фенотерол – таблетки
- Беротек – аэрозоль для ингаляций.

Комбинированные ЛФ с фенотеролом:

- Дитек – беротек, + интал
- Беродуал – фенотерол + атровент

Длительного действия:

а) Сальметорол, его ЛФ:

- Сальметер – аэрозоль
- Серевент – порошок и аэрозоль для ингаляций.

б) Формотерол, его ЛФ:

- Формотерол – аэрозоль
- Формотерол оксис турбухалер – порошок для ингаляций.

ФД

Селективные β_2 –агонисты:

1. Повышают цАМФ в клетках гладкой мускулатуры бронхов → расширяются
2. Снижают вязкость мокроты.
3. Подавляют выход из тучных клеток медиаторов аллергии

Применение:

Ингаляционные короткие формы → для купирования приступов БА

Пролонгированные – для профилактики ночных приступов и астмы физической нагрузки.

ПД:

1. Ингаляционные – такие же, как для Интала.
2. При в/в введении – тремор рук, гипергликемия
3. Токолитическое действие – снижение тонуса беременной матки, угнетение родовой деятельности.

4. Со стороны бронхов и легких:

- Синдром «рикошета» вплоть до статуса
- Синдром «замыкания легкого» - за счет расширения артериол → отек слизистой оболочки и резкое усиление одышки.
- Синдром «немного легкого» - за счет закупорки мелких бронхов и альвеол плазмой и кровью.

3. Блокаторы М- холинорецепторов (М-холинолитики):

1. Неселективные:

- Атропин
- Платифиллин

2. Селективные блокаторы M_2 – холинорецепторов:

- Ипратропия бромид (атровент) – аэрозоль
- Окситропия бромид
- Тривентол

Комбинированные ЛФ с атровентом:

- Беродуал – атровент + фенотерол
- Беродуал форте

ФД

Атропин оказывает системное спазмолитическое действие и обладает рядом ПД - сухость слизистых оболочек, сгущение мокроты, тахикардия и т.д., поэтому в лечении БА не применяется.

M_2 - холинолитики - в виде аэрозолей -
↓ цГМФ в гладкой мускулатуре бронхов
→ расширяются.

Применение

- Ваготоническая форма БА
- Астма физического напряжения

ПД

редко – местного характера –
сухость, першение в горле и т.д.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Метилксантины. Блокаторы A_1 –
пуринэргических рецепторов:

1. Теофиллин, его ЛФ:

- ЛФ для парентерального применения:
 - Эуфиллин
 - Диафиллин
- ЛФ пролонгированного действия – 2 поколения.

I поколение:

1. Афонилум СР
2. Вентакс
3. Дурофиллин
4. Теобиолонг
5. Спофиллин ретард
6. Теопэк
7. Теотард

II. Поколение:

8. Тео 24
9. Эуфилонг

Комбинированные ЛФ с теофиллином:

1. Антастман
2. Перфиллон
3. Трисолвин
4. Тео-астхалин форте, SR
5. Франол

ФД:

1. Ингибируют активность фермента фосфодиэстеразы, вызывающего разрушение цАМФ, что приводит к повышению его содержания в клетках гладкой мускулатуры бронхов → расширение бронхов.
2. Вызывают возбуждение A_2 и блокирование A_1 пуриnergических рецепторов, что тоже расширяет бронхи.

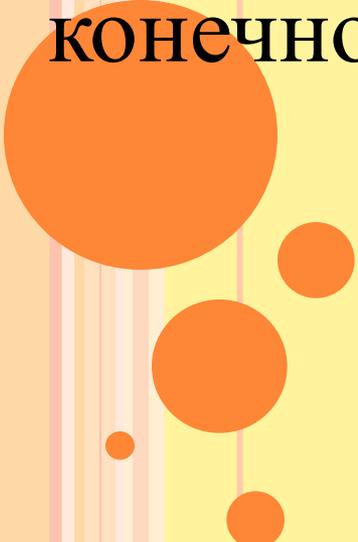
3. Вызывают стабилизацию мембран
тучных клеток
4. Снижают бронхиальную секрецию
5. Снижают АД, расширяют коронарные
сосуды.
6. Вызывают легкое диуретическое
действие.

Применение:

1. Пролонгированные и комбинированные ЛФ для профилактики приступов БА.
2. Эуфиллин – для купирования приступов и лечения статуса БА.

ПД:

Головная боль, головокружение,
сердцебиение, тошнота, тремор
конечностей, нарушение сна.



III. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЛС - ГКС.

1. ГКС для системного применения:

- Гидрокортизолон
- Преднизолон
- Дексаметазон
- Триамцинолон

2. ГКС для ингаляционного (местного) применения:

а) Бекламетазон, его ЛФ:

- Бекламет - порошок для ингаляций.

Аэрозоли:

- Беконазе
- Бекотид
- Бекодиск
- Насобек
- Альдецин

б) Будесонид, его ЛФ:

- Пульмикорт - порошок для ингаляций

Аэрозоли:

- Будесонид митте
- Будесонид форте
- Пульмикорт - суспензия

в) Флунизолид, его ЛФ:

- Флунизолид - аэрозоль
- Ингакорт - аэрозоль

ФД:

Самое мощное в медицинской практике
противовоспалительное,
противоаллергическое действия за счет:

1. Снижения гиперреактивности бронхов;
2. Ингибирования активности
фосфодиэстеразы;
3. Повышения чувствительности β_2 –
адренорецепторов, увеличения их
активности, повышения синтеза цАМФ;

- 4. Нормализации соотношения A_1 и A_2 пуриnergических рецепторов $\rightarrow \uparrow A_2$ и $\downarrow A_1$;
- 5. Вазоконстрикции и \downarrow проницаемости сосудов бронхов, расположенных в очаге инфекции;
- 6. Подавления продукции медиаторов аллергии тучными клетками и т.д.

Т.е., мы видим, что ГКС действуют практически на все звенья патогенеза БА – это самые эффективные для лечения этой патологии, но их длительное системное применение чревато развитием тяжелых ПД. Поэтому, их следует применять только в тех случаях, когда другие группы ЛС не эффективны.

Применение:

Для купирования и профилактики приступа и статуса БА.

ПД ГКС:

Ингаляционные:

- ❑ Кашель, першение, осиплость голоса
- ❑ Кандидоз ротовой полости
- ❑ Розовые угри на лице.

Системные (Синдром Иценко-Кушинга)

- ❑ ЖКТ - ульцерогенное действие - ЯБЖ и 12ти перстной кишки.
- ❑ Эндокринная система - подавление выработки собственных гормонов, стероидный диабет, аменорея, прекращение роста у детей.

- ❑ ССС - АГ, задержка N^+ и воды в организме (отеки), С.Н., аритмия.
- ❑ ЦНС - психические расстройства, депрессия, суицидальные попытки, \uparrow внутричерепного давления.
- ❑ Костно-мышечная система - остеопороз, миопатия, переломы позвоночника, других костей.
- ❑ Обменные нарушения - гипокалиемия, гиперлипидемия, ацидоз, ожирение.

- ❑ Орган зрения - экзофтальм, глаукома, катаракта.
- ❑ Иммунные расстройства - снижение реактивности организма, повышение заболеваемости бактериальными, вирусными, паразитарными болезнями; замедление регенерации
- ❑ Со стороны кожи - истончение, сухость кожи, петехии, экхимозы.

IV. Антигистаминные ЛС – блокаторы

H₁-гистаминовых рецепторов.

I поколение: 1. Димедрол

2. Диазолин

3. Пипольфен

4. Супрастин

5. Тавегил

II поколение: 1. Акривастин,

2. Астемизол,

3. Лоратадин – кларитин

4. Терфенадин

5. Эбастин

ФД

Блокируют H_1 – гистаминовые рецепторы → ↓ действие гистамина → препятствуют бронхоспазму и расширению сосудов, ↓ проницаемость стенок сосудов, ↓ кожный зуд и т.д.

Применение

Для лечения БА в комплексной терапии, самостоятельно не назначаются.



ПД:

- I **поколение:** сонливость, слабость, снижение внимания, нарушение координации движений, сухость, сгущение бронхиального секрета.
- II **поколение:** редко – головная боль, головокружение, нарушение сна, диспепсия, сухость слизистых, нарушение аппетита.

V. Отхаркивающие ЛС.

1. ЛС, стимулирующие отхаркивание:

- Астапект
- Колдрекс – бронхо
- Ликарина гидрохлорид
- Терпингидрат
- Туссамаг
- Иодид натрия
- Иодид калия
- Натрия гидрокарбонат
- Мукалтин

2. Растительные:

- Корень солодки, девясила, истода, ипекакуаны;
- Листья мать и мачехи
- Трава термопсиса, чабреца
- Эфирное масло эвкалипта, плодов аниса
- Почки сосновые

3. Муколитические (разжижающие) мокроту ЛС:

- Ацетилцистеин – АЦЦ – мукогельвин
- Бромгексин – бисольвон
- Карбоцистеин – бронхокод.
- Месна – мистаборн
- Амброксол – лазолван

Протеолитические ферменты:

- Трипсин
- Химотриксин
- Териллитин
- Дезоксирибонуклеаза.

Противокашлевые ЛС

1. Наркотические ЛС:

- Кодеин, кодеина фосфат
- Кодтерпин
- Этилморфина гидрохлорид

2. *Ненаркотические ЛС:*

- Глауцина гидрохлорид – глаувент
- Либексин
- Тусупрекс
- Ледин
- Бронхолитин
- Бутамида цитрат – стоптусин
- Битиодин
- Фалиминт

VI. Иммуномодуляторы

- Тимолин
- Т-актавин
- Вилозен
- Тимоген
- Левомизол
- Нуклеинат натрия.

IV. Тактика ФТ приступа БА и астматического статуса:

Приступ БА – клиника, неотложная помощь – из терапии, самостоятельно.

Астматический статус – самое тяжелое осложнение БА, когда развивается стойкая, глубокая блокада β_2 – адренорецепторов катехоламинами, что приводит к резистентности к β_2 – агонистам. Отсутствие эффекта β_2 – агонистов – диагностический критерий статуса.

При угрозе астматического статуса необходимо отменить:

- Адреномиметики
- Седативные
- Антигистаминные
- М-холинолитики

В клинике 3 стадии:

I - Компенсации

II- Декомпенсации

III - Гиперкапнической комы.

Первая помощь:

1. Оксигенотерапия

2. Гормонотерапия – преднизолон 120-180 мг. в/в

3. Эуфиллин 2,4% - 10 мл. в/в, в течение 5 мин.

4. Адекватная инфузионная терапия не менее 80 мл/час (5% р-р глюкозы, реополиглюкин должны составлять 30% от объема инфузионных растворов)

5. Гепарин в/в 5000 ЕД

6. При не эффективности – ИВЛ.