

# 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 аспириносодержащими 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:

$\alpha$  – адренорецепторы;

$\beta$  – 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 <sub>1</sub> – пуриnergические рецепторы	Блокирование	Возбуждение
A <sub>2</sub> – пуриnergические рецепторы	Возбуждение	Блокирование
α-адренорецепторы	Блокирование	Возбуждение



# 1). ЛС, стимулирующие адренергические рецепторы – Адреномиметики:

1. Стимуляторы  $\alpha$  и  $\beta$  –адренергических рецепторов:

- Адреналина гидрохлорид

2. Симпатомиметики:

- Эфедрина гидрохлорид
- Комбинированные ЛС, содержащие эфедрин

1. Астфиллин                      3. Солутан

2. Гамбаран                      4. Эфатин

2). Стимуляторы  $\beta_1$  и  $\beta_2$  адренергических рецепторов (неизбирательные  $\beta$ -адреномиметики):

1. Гексопреналин – ипрадол

2. Изопротеренол – изадрин

3. Орципреналин – алупент, астмопент

Пролонгированная ЛФ изопротеренола –  
Савентрин

3). Стимуляторы  $\beta_2$  – адренергических рецепторов (селективные  $\beta_2$  – адреномиметики –  $\beta_2$  – 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 $\beta_2$ –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 M- холинорецепторов (M-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.



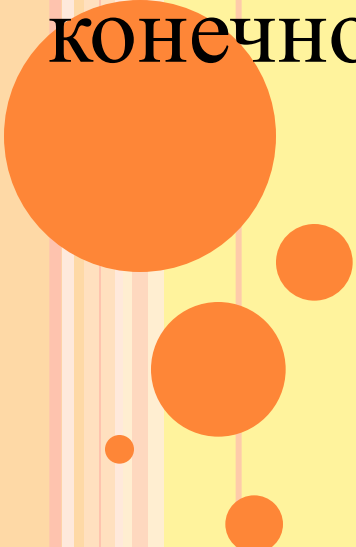
3. Вызывают стабилизацию мембран  
тучных клеток
4. Снижают бронхиальную секрецию
5. Снижают АД, расширяют коронарные  
сосуды.
6. Вызывают легкое диуретическое  
действие.

# 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  $\beta_2$  –  
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  $\text{N}^+$  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**

### **H<sub>1</sub>-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  $\beta_2$  – адренорецепторов катехоламинами, что приводит к резистентности к  $\beta_2$  – агонистам. Отсутствие эффекта  $\beta_2$  – 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.