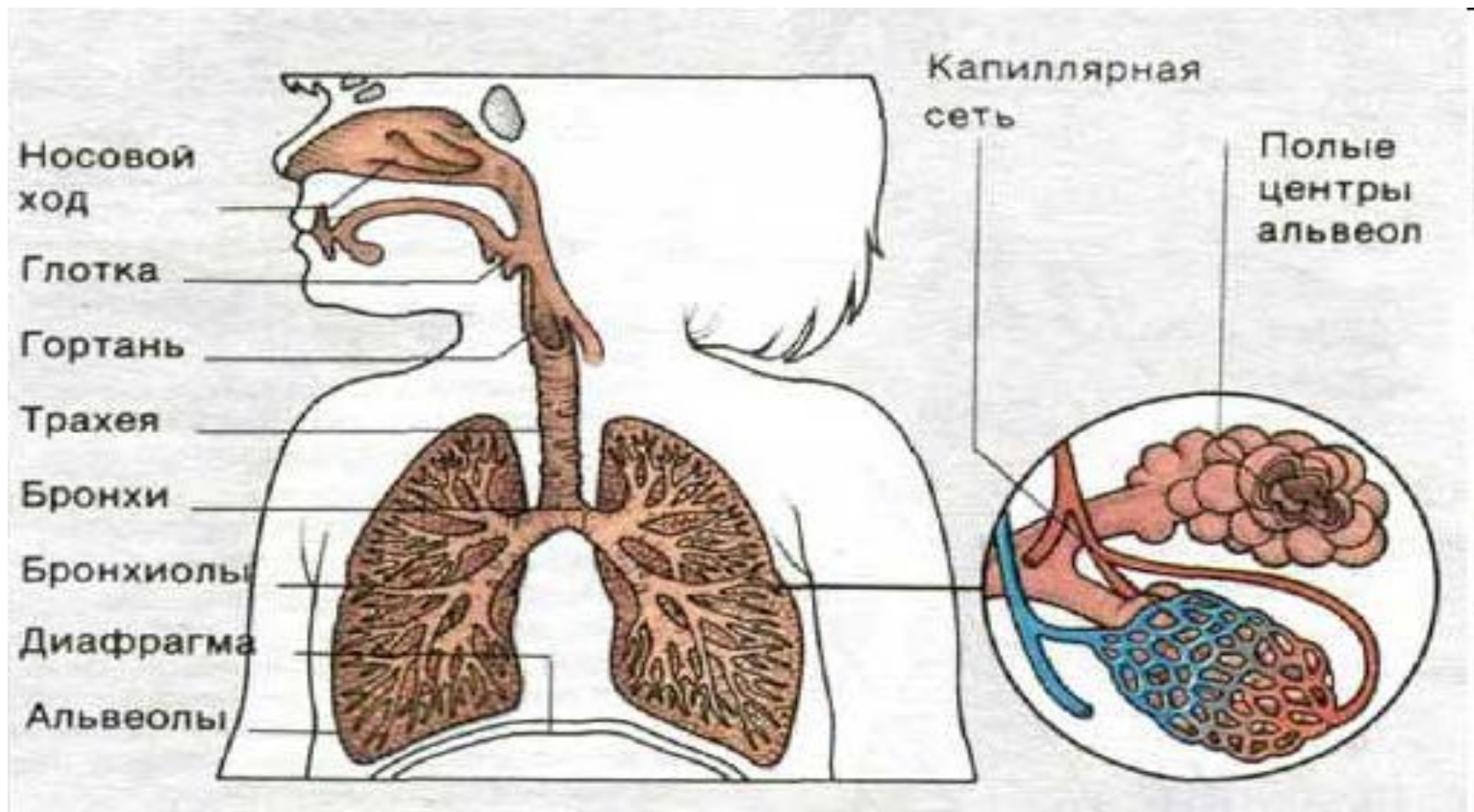




Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания

**Дмитриева А.В.
2022**

ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ



СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

- Стимуляторы дыхания**
- Сурфактанты**
- Противокашлевые средства**
- Отхаркивающие средства**
- Средства, применяемые при
бронхоспазмах**
- Средства, применяемые при острой
дыхательной недостаточности**

ЭТИМИЗОЛ (основные эффекты)

- Аналептическое д-е
(избирательное действие на дыхание)
- Противовоспалительное д-е
индуцирует секрецию кортиколиберина в гипоталамусе,
АКТГ → ↑ уровня глюкокортикоидов в крови
- Противоаллергическое д-е
- Умеренное миотропное спазмолитическое действие
- Стимулирует скелетные мышцы
- Угнетает кору головного мозга, устраняет состояние тревоги

СУРФАКТАНТЫ

- Дефицит в легких новорожденных сурфактанта - основной патогенетический фактор респираторного дистресс-синдрома.
- Сурфактант поддерживает альвеолы в расправленном состоянии, способствует отхождению мокроты, увеличивает миграцию в легкие моноцитов и их превращение в макрофаги.

Заменители сурфактанта

- **Колфосцерила пальмитат**
(**экзосурф** для
новорожденных)

Прорактат альфа
(**куросурф**)

Стимуляторы синтеза сурфактанта

- **Глюкокортикоиды**

(дексаметазон, бетаметазон)

Антагонисты аденозина

(этимизол, эуфиллин)

Гормоны щитовидной железы

(тироксин, трийодтиронин)

Инозитол

Бензиламины (Амброксол,
бромгексин)

Кашель

- **рефлекторная, защитно-приспособительная реакция организма, направленная на выведение из дыхательных путей инородных веществ и/или патологически измененного трахеобронхиального секрета.**

Кашель

- **Раздражение кашлевого центра в продолговатом мозге (отдел головного мозга) или слизистой оболочки респираторного тракта вызывает непроизвольный кашель.**

Кашель



Кашель

- **один из наиболее важных компонентов легочного клиренса, включющийся тогда, когда естественные механизмы не справляются. Он может иметь как положительное значение (очищение дыхательных путей), так и негативное (утомляет больного, нарушает сон, питание, может привести к различным осложнениям). Поэтому управление кашлем с использованием фармакологических и нефармакологических методов может уменьшить его в случае чрезмерной выраженности и улучшить легочный клиренс.**

Кашель

- **продуктивный (с мокротой)**
- **непродуктивный (сухой).**
- **Поскольку раздражающий непродуктивный кашель бесполезен, его лучше подавлять. Именно для этого и применяют противокашлевые средства.**

ПРИЧИНЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ КАШЕЛЬ

- Инфекция.**
- Астма.**
- Попадание в дыхательные пути посторонних предметов.**
- Желание привлечь к себе внимание окружающих.**

ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ КАШЛЯ

- **Простудные заболевания.**
- **Недифтерийный круп.**
- **Воспаление надгортанника(эпиглотит).**
- **Ларингит.**
- **Трахеит.**
- **Бронхит.**
- **Воспаление бронхиол.**
- **Пневмония.**
- **Корь.**
- **Коклюш.**

Для управления кашлем

- применяется широкий арсенал противокашлевых и мукоактивных препаратов. Основу фармакотерапии кашля составляют мукоактивные препараты, образующие четыре фармакологических группы: экспекторанты (отхаркивающие), муколитики, мукокинетики, мукорегуляторы. Все они обеспечивают симптоматическое облегчение кашля и сокращают продолжительность симптомов.

В зависимости от точки приложения различают

- противокашлевые препараты**
- центрального**
- периферического действия.**

Противокашлевые средства центрального действия

- **подавляют кашлевой рефлекс, угнетая соответствующие участки продолговатого мозга. Основными средствами этой группы являются производные морфина – кодеин и этилморфин, бутамират, глауцин, окселадин и преноксдиазин. Очень важно, чтобы при этом оставался незатронутым дыхательный центр, который также находится в продолговатом мозге. Кроме кодеина и этилморфина, остальные препараты этой группы не угнетают дыхательный центр.**

Классификация противокашлевых ЛС

- **1. Наркотические противокашлевые средства: кодеин; этилморфин,эстоцин.**
- **2. Ненаркотические противокашлевые средства: преноксдиазин (либексин); глаувент, тусидил; ледин; типепидин (битиодин); окселадин (пакселадин, тусупрекс); бутамират (синекод); пентоксиверин (седотуссин, токлаза);**

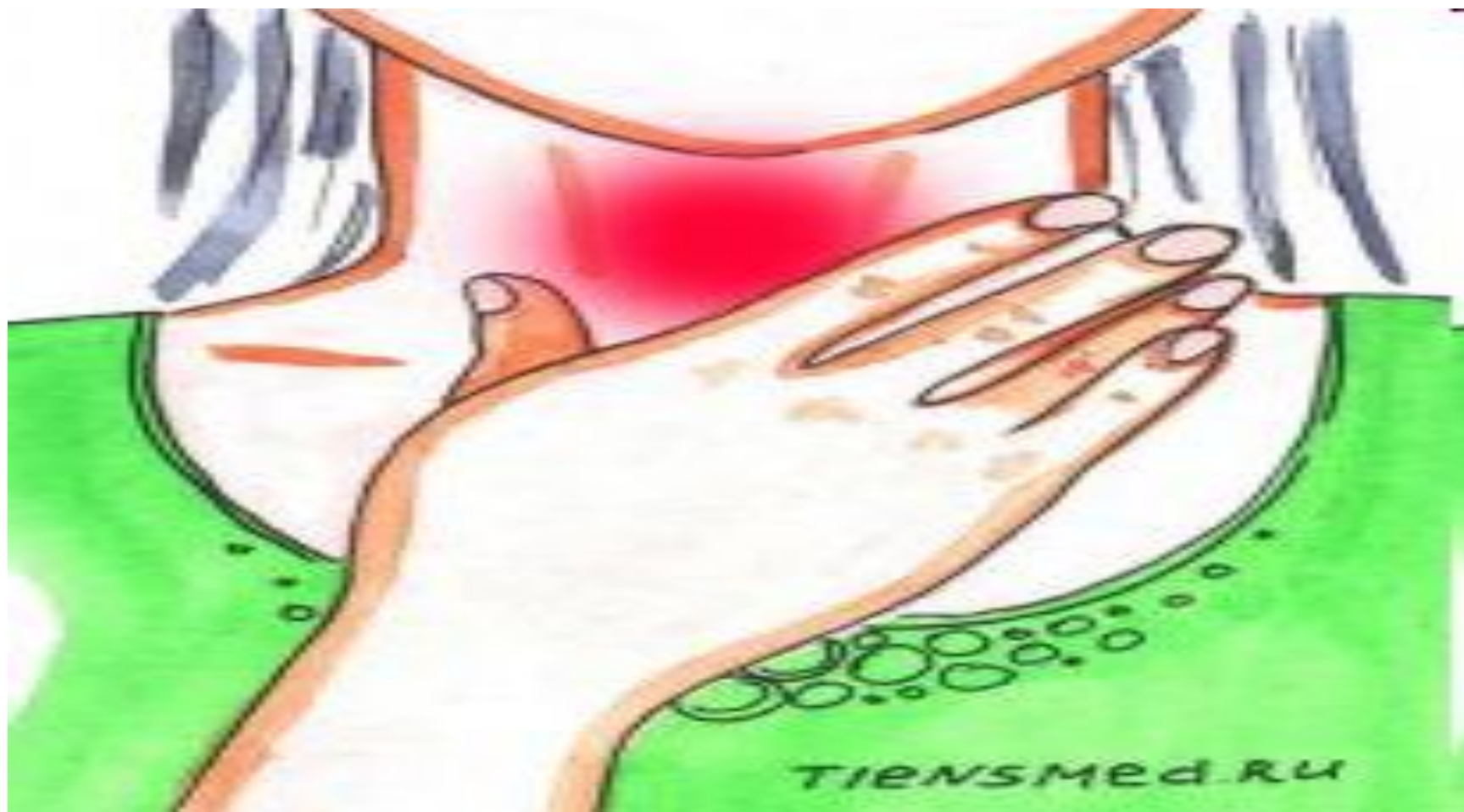
Комбинированные препараты (обладают противокашлевым, отхаркивающим и бронхолитическим действием)

- **капс. "Кодипронт"** (состав: кодеин, фенилтолоксамин - антигистаминное средство); таб. **"Нео-Кодион"** (состав: кодеин, сульфогваякол, экстракт гринделии); **сироп "Биокалиптол"** (состав: фолкодин - производное морфина, эвкалиптол, гваякол, красавка, натрия камфосульфонат); свечи и **сироп "Гексапневмин"**, **сироп "Колдрекс найт"** (состав: декситрометорфан, прометазин, парацетамол); **бронхолитин** (состав: глауцин, эфедрин, масло шалфея, лимонная кислота); **стоптуссин** (состав: бутамират, гвайфенезин); таб. **"Пектусин"** (состав: ментол, масло эвкалиптовое).

Противокашлевые средства периферического действия

- влияют на чувствительные окончания в слизистой оболочке дыхательных путей. Они оказывают смягчающее и местноанестезирующее действие, уменьшая поступление “кашлевых стимулов” из гортани, трахеи и бронхов. Типичным примером такого лекарства является ацетиламинонитропропоксибензен

воспаление



НПР

- **кодеина и этилморфина** (угнетение дыхательного центра, уменьшение дыхательного объема, возможность болезненного пристрастия и так далее) в последнее время все чаще предпочтение отдают более избирательным противокашлевым средствам как центрального (глауцин, окселадин, преноксдиазин и другие), так и периферического (ацетиламинонитропропоксибензол, типепидин) действия. Эти средства не вызывают пристрастия, поэтому их иногда объединяют под названием **“ненаркотические противокашлевые средства”**.

Противокашлевые средства

- применяют в тех случаях, когда кашлевая реакция не обусловлена необходимостью удаления секрета (мокроты) из дыхательных путей (сухой кашель).

БРОНХИТ

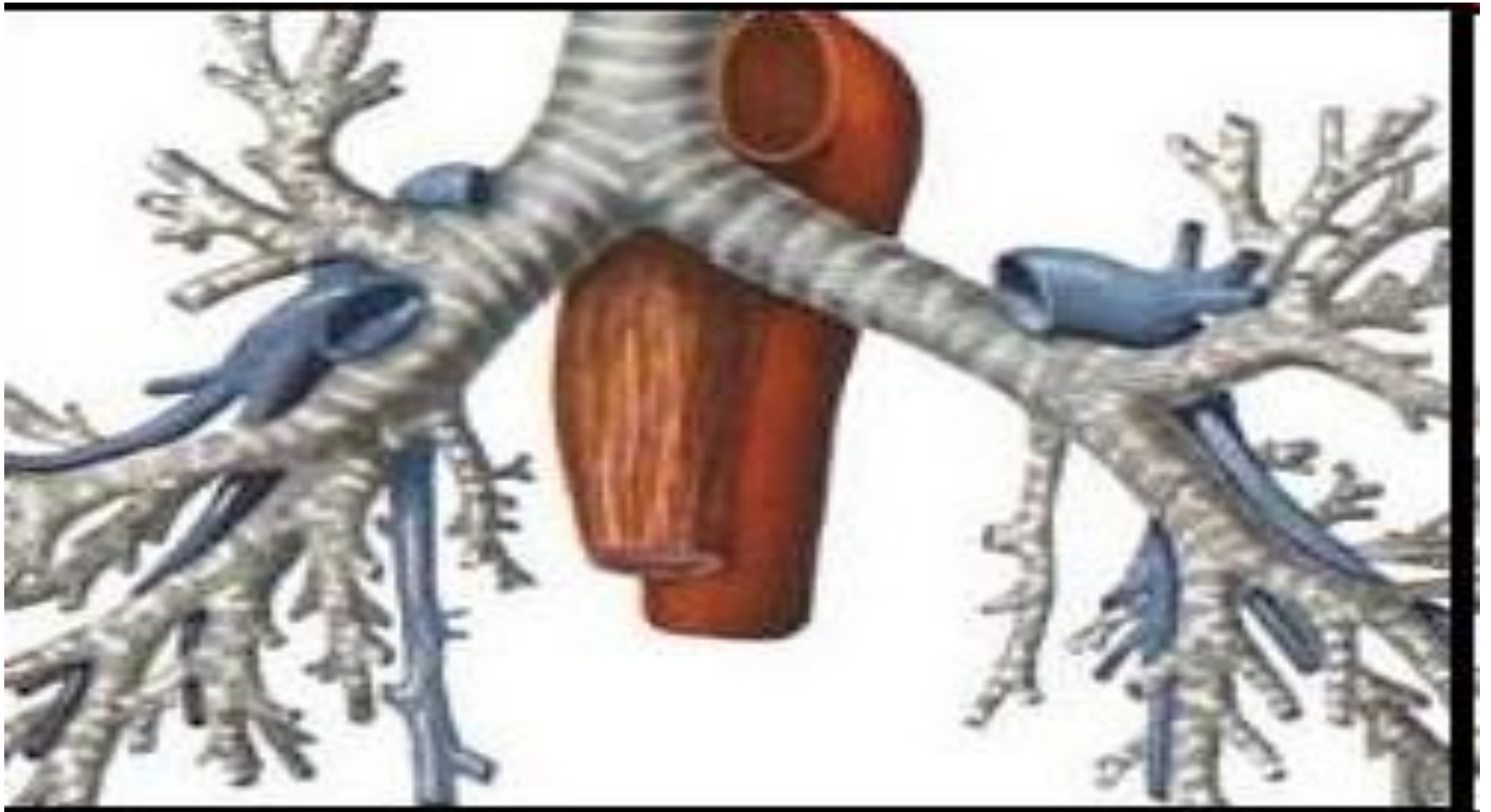
здоровые бронхи



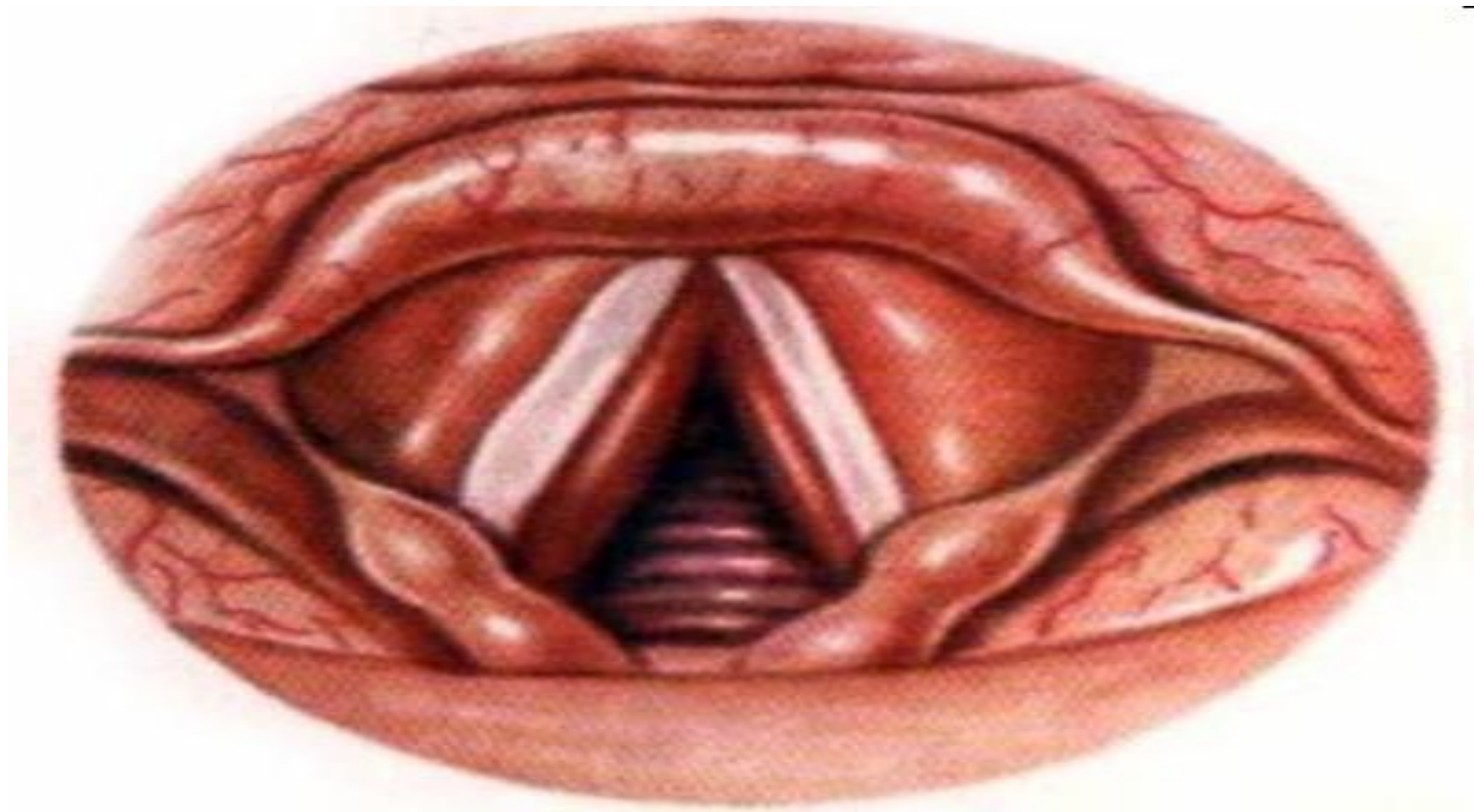
бронхит



Трахеит



Ларингит



КАШЕЛЬ

- Вы замечали, что в театрах, концертных залах постоянно раздается кашель, и кажется, что число кашляющих все время увеличивается. Так оно и есть. Это еще одна сторона произвольного контроля кашля. Возбуждение или тревога по поводу неуместности кашля провоцируют его. Такие факторы называют психогенными. Помочь в этих случаях могут препараты, оказывающие успокаивающее (седативное) действие.
- Способностью смягчать, успокаивать кашель обладают некоторые антигистаминные препараты, в частности **дифенгидрамин**, более известный как **димедрол**.

Противокашлевые препараты

- Коделак (средство растительного происхождения) противокашлевое, отхаркивающее табл. ICN Pharmaceuticals (США), произв.: Ай Си Эн Томскхимфарм (Россия)
- Либексин (преноксдиазин) противокашлевое, спазмолитическое, противовоспалительное, местноанестезирующее табл. Sanofi-Synthelabo (Франция)
- Синекод (бутамират) противокашлевое капли для приема внутрь детск.; сироп Novartis Consumer Health SA (Швейцария)
- Терпинкод (кодеин+натрия гидрокарбонат+терпингидрат) противокашлевое, отхаркивающее табл. ICN Pharmaceuticals (США), произв.: Ай Си Эн Томскхимфарм (Россия)

Противокашлевые средства

- действующие на центр кашля в стволе мозга (наркотические)
- Кодеин
- Кодипронт (содержит кодеин)
- действующие на центр кашля в стволе мозга (ненаркотические)
- Глауцин (Глаувент)
- Бутамират (Синекод)
- Окселадин (Тусупрекс)
- Пентоксиверин (Седотуссин)

Противокашлевые средства

- действующие на кашлевые рецепторы в дыхательных путях
- **Леводропропизин(Левопронт)**
- **Преноксдиазин(Либексин)**
- **Гелицидин**

Комбинированные препараты на основе кодеина

- Таблетки **«Коделмикст»** , Парацетамол, 500 мг, кодеин 8 мг.
- Таблетки **«Терпинкод» «Кодтерпин» «Кодарин»** (Tabulettae «Terpincodum»). Состав: кодеин или кодеина фосфат в пересчете на кодеин 0,008 г, натрия гидрокарбоната и терпингидрата по 0,25 г. Терпинкод и таблетки от кашля назначают в качестве противокашлевых и отхаркивающих средств по 1 таблетке 1 — 3 раза в день.
- Таблетки **«Коделак» «Кодесан»**. Состав: Кодеина фосфата 10 мг (8 мг в пересчёте на кодеин), натрия гидрокарбонат 200 мг, корень солодки 200 мг, трава термопсиса ланцетного 20 мг.
- Кодеин является также составной частью таблеток **«Пенталгин», «Солпадеин» (8 мг), «Седалгин», а также сиропа от кашля «Кофекс»**.

при сухом кашле

- основу выбора составляет влияние патологического симптома на качество жизни. В зависимости от выраженности негативного влияния кашля на повседневную деятельность и/или ночной сон для подавления кашля могут быть использованы либо препараты периферического действия (бутамират, преноксдиазин), либо центрального действия (кодеин, декстрометорфан).

Таблица 1. Классификация лекарственных средств, используемых при кашле у детей [2,4,5]

Противокашлевые		Муколитические	Отхаркивающие		Комбинированные	
Центрального действия			Периферического действия	Рефлекторного действия		Резорбтивного действия
Наркотические	Ненаркотические					
Кодеин	Бутамират	Преноксдиазин	Амброксол	Гвайенезин, трава	Солутан	
Этилморфин	Глауцин		(Амбробене и др.)	термопсиса,	Натрий йодид	Аскорил
Димеморфан	Окселадин	Леводропропизин	Бромгексин	мукалтин, корень	Стоптуссин	
	Пентоксиверин		Ацетилцистеин	алтея, корень	Туссин плюс	
	Декстрометорфан		(АЦЦ и др.)	солодки, корень	Бронхолитин	
			Карбоцистеин	истода, лист	и др.	
			Месна	подорожника,		
			Протеолитические ферменты	лист мать-и-мачехи, трава чабреца и др.		

Отхаркивающие средства (син. экспекторанты)

- **группа лекарств, уменьшающих вязкость мокроты и ускоряющих ее выведение из дыхательных путей (преимущественно из бронхов и бронхиол).**

Отхаркивающие средства

- Существует две основные группы различающихся по принципу действия:
- отхаркивающие средства с рефлекторным действием
- отхаркивающие средства с прямым действием.

отхаркивающие препараты с прямым действием на бронхи

- **Соли йода**
- **Эфирные масла (анисовое, терпингидрат, эвкалиптовое)**
- **Гидрокарбонат натрия (пищевая сода)**

- **Лекарства из этой группы используются главным образом в виде ингаляций и при попадании в бронхи стимулируют выработку жидкой мокроты.**

Растительные отхаркивающие средства с рефлекторным действием

- **Механизм действия растительных (природных) отхаркивающих средств заключается в раздражении слизистой желудка (во время приема внутрь), что вызывает рефлекторное усиление работы желез бронхов, увеличение количества мокроты, которая становится более жидкой и текучей. Наиболее известные отхаркивающие средства из этой группы:**
 - **Трава термопсиса**
 - **Корень алтея**
 - **Корень солодки**
 - **Трава чебреца**

Однако при использовании ВЫСОКИХ ДОЗ

- комбинировании с противокашлевыми агентами или уменьшении дренажной функции бронхов (назначение препаратов на ночь, у больных с постельным режимом) возможно чрезмерное повышение продукции водянистого секрета с увеличением толщины золь-слоя, что приводит к затеканию слизи в нижние отделы легких [13].
- Эта группа препаратов представлена большим количеством комбинированных лекарственных средств (как между препаратами внутри группы, так и с другими мукоактивными средствами), которые могут воздействовать одновременно на несколько механизмов формирования бронхиального секрета. При выборе оптимальной комбинации необходимо учитывать следующие моменты [9]:

препарат

- должен содержать не более трех активных компонентов из различных фармакологических групп и не более одного лекарственного вещества из отдельной фармакологической группы;
- каждый активный компонент должен присутствовать в эффективной и безопасной дозировке, позволяющей получать суммарный аддитивный, суммирующий или потенцирующий эффект;
- препарат должен терапевтически соответствовать типу и тяжести симптомов, которые необходимо купировать;
- не должно происходить увеличения риска развития возможных побочных эффектов.

Местные регидратанты и секретолитики

- увеличивают гидратацию слизистой при их ингаляционном применении, эффективно стимулируют отхаркивание, уменьшают вязкость мокроты. При сухом кашле могут быть ингаляционно использованы 5% раствор натрия гидрокарбоната, при влажном с густой вязкой мокротой кашле – 1% раствор натрия гидрокарбоната, 3% раствор натрия хлорида. Чем более густая мокрота, тем более концентрированному раствору натрия хлорида следует отдать предпочтение – до 7% [8, 20]. Применение с помощью небулайзера 7% раствора натрия хлорида продемонстрировало свою эффективность у пациентов с бронхоэктазами, увеличивая объем форсированного выдоха за 1 секунду и форсированной жизненной емкости легких, улучшая качество жизни, а также снижая частоту применения антибиотиков и обращений за неотложной помощью. Кроме того, уменьшалась вязкость мокроты и улучшалось ее отделение [21]. Следует отметить, что пациентам с гиперреактивностью бронхов перед введением гипертонического раствора следует производить ингаляцию бронходилататора.

Показания к применению отхаркивающих средств

- Отхаркивающие средства показаны при всех состояниях сопровождающихся выделением вязкой густой мокроты, влажным кашлем. В настоящее время отхаркивающие средства это незаменимый компонент лечения острого и хронического бронхита, пневмонии, бронхоэктатической болезни, пневмокониозов, бронхиальной астмы, ларингита, трахеита, синуситов, муковисцидоза.
- Отхаркивающие средства и противокашлевые препараты
- При лечении болезней дыхательных путей отхаркивающие средства нельзя комбинировать с лекарствами блокирующими кашлевой рефлекс (противокашлевые препараты). Параллельное использование лекарств из обеих групп может привести к скоплению в дыхательных путях большого количества мокроты.

У здоровых людей количество бронхиального секрета, выделяемое слизистой оболочкой бронхиального дерева, колеблется в пределах 0,1 – 0,75 мл на 1 кг массы тела. Однако человек не ощущает избытка слизи, что обусловлено наличием специального механизма выделения слизи из бронхиального дерева — *мукоцилиарного транспорта (мукоцилиарного клипенса)*.

Муколитики

- Исторически в нашей стране бóльшую часть мукоактивных средств относили именно к этой группе. Однако в настоящее время в качестве муколитиков рассматриваются только препараты, которые уменьшают вязкость мокроты за счет разрушения третичной структуры бронхиального секрета, – N-ацетилцистеин и эрдостеин. Они преимущественно влияют на гелевый слой бронхиального секрета, оказывая свое мукоактивное действие в просвете бронхов. Количество бронхиального секрета при этом существенно не изменяется.
- Обоим препаратам присуще заметное антиоксидантное действие. Оно, по-видимому, имеет определенное клиническое значение при длительном применении [17, 18], однако при коротких курсах его ценность не ясна.
- К этой же группе может быть отнесена дорназа альфа, расщепляющая ДНК в бронхиальном секрете и выраженно уменьшающая вязкость мокроты при муковисцидозе.

Протеолитические ферменты

- Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.) разжижают мокроту за счет разрыва пептидных связей белка геля мокроты, что облегчает ее отделение.

Аминокислоты с SH–группой

- разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи. К этой группе относятся
- ацетилцистеин,
- карбоцистеин,
- месна.

Мукокинетики

- Препараты этой группы повышают транспортабельность секрета за счет улучшения мукоцилиарного транспорта и механизмов кашля. К этой группе относят вазициноиды – бромгексин и его активный метаболит амброксол. Важным компонентом действия этих препаратов является влияние как на состав образующегося бронхиального секрета (в основном на гелевый слой), так и вторично, за счет изменения его реологических свойств, – на мукоцилиарный клиренс. Количество и подвижность бронхиального секрета под влиянием этих средств несколько увеличивается.
- Учитывая способность препаратов этой группы влиять на мукоцилиарный клиренс, к ним также можно отнести средства с прямым активирующим действием на этот процесс – бета-2-адреномиметики и метилксантины. Однако если бета-2-адреномиметики включают иногда в состав комбинированных мукоактивных средств, то метилксантины в силу непредсказуемости их фармакокинетики, медленного развития мукокинетического эффекта и риска побочных эффектов для этой цели не используют.

Мукорегуляторы

- Эти мукоактивные средства способны регулировать синтез секрета и уменьшать его гиперпродукцию. Основным представителем группы является карбоцистеин [8-10, 12, 14]. Под влиянием препарата происходит восстановление образования нормального бронхиального секрета, что вторично приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса. Важно отметить, что при этом уменьшается число бокаловидных клеток и слизистых желез, что приводит к уменьшению образования слизи. Важным представляется и умеренное противовоспалительное действие препарата, развивающееся при длительном его применении.
- Благодаря способности уменьшать гиперпродукцию бронхиального секрета, мукорегулирующим эффектом обладают также М-холиноблокаторы [11-13, 16], ингаляционные глюкокортикоиды и макролиды [12, 13, 16].

Мукокинетики

- представляют собой генерацию препаратов, производных визицина. Эти препараты оказывают муколитическое и отхаркивающее действие, что обусловлено деполимеризацией и разрушением мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Кроме того, они стимулируют регенерацию реснитчатых клеток мерцательного эпителия и повышают его активность. Мукорегуляторы стимулируют также синтез сурфактанта альвеолоцитов и блокируют его распад. Представителями этой группы являются
- бромгексин
- амброксол

Мукокинетики

- **Амброксол (Ambroxolum)**
 - Обладает муколитическим, отхаркивающим и слабым противокашле-вым действием. Назначают внутрь.
 - Форма выпуска: таблетки по 0,03 г; 0,3 %-ный сироп во флаконах по 100 мл; 0,75 %-ный раствор для ингаляций; 0,75 %-ный раствор в ампулах для инъекций.
- **Бромгексин (Bromhexinum), бисольвон**
 - Оказывает муколитическое, отхаркивающее и противокашлевое действие.
 - Форма выпуска: таблетки по 0,004 и 0,08 г.

Классификация муколитиков, мукокинетиков и мукорегуляторов

Муколитики	Мукокинетики		Мукорегуляторы
	Прямого действия	Непрямого действия	
N-ацетилцистеин Эрдостеин Дорназа альфа	β_2 -адрено- миметики	Бромгексин Амброксол	Карбоцистеин М-холиноблокаторы Ингаляционные глюкокортикоиды Макролиды



Рис. 1. Классификация мукоактивных препаратов по влиянию на мукоцилиарный клиренс и состав бронхиального секрета

Если кашель продуктивный

- критерием выбора препаратов может быть количество отделяемой мокроты. При малом количестве откашливаемой мокроты тактика фармакотерапии может быть нацелена на увеличение образования легко отделяемого бронхиального секрета с помощью экспекторантов (рефлекторного или резорбтивного действия), а также стимуляции мукоцилиарного клиренса с помощью мукокинетиков (бромгексина, амброксола). Это позволит уменьшить вязкость и адгезивность бронхиального секрета и обеспечить достаточную эффективность мукоцилиарного и кашлевого клиренса. Системную терапию могут дополнить ингаляции с раствором натрия гидрокарбоната (1%) или мукокинетиком амброксолом .

Если количество мокроты умеренное

- используют мукокинетики, муколитики и мукорегуляторы. Выбор среди различных представителей этих групп не имеет очевидных критериев, однако их дополнительные фармакодинамические эффекты и клиническая эффективность могут помочь отдать обоснованное предпочтение тому или иному средству. Так, пациентам с хорошо выраженным кашлевым рефлексом можно рекомендовать использование муколитиков. Кроме того, наряду с мукорегуляторами эти препараты могут быть средствами выбора у курильщиков и пациентов с ХОБЛ. У таких пациентов они способны проявлять антиоксидантные свойства и могут уменьшать число обострений ХОБЛ, улучшать качество жизни. Так, применение эрдостеина у больных ХОБЛ позволило уменьшить число обострений заболевания (от 19,4% до 36,9%) и ассоциированных с ними госпитализаций, достоверно улучшить легочную функцию, переносимость физической нагрузки и качество жизни по сравнению с плацебо.

У больных со сниженным кашлевым рефлексом

- (ослабленных, пожилого и старческого возраста, маленьких детей, пациентов, перенесших травмы грудной клетки, и др.) оптимальным выбором будут мукокинетики, улучшающие не только реологические свойства бронхиального секрета, но и стимулирующие мукоцилиарный клиренс, что снижает усилия, прилагаемые для экспекторации мокроты. Аддитивный эффект может оказать добавление к системной терапии ингаляций с амброксолом или 3-7% раствором натрия хлорида.

При отделении большого количества мокроты

- дополнительного стимулирования продукции бронхиального секрета не требуется, поэтому наиболее рационально использовать мукорегулятор карбоцистеин, который не влияет на его объем или даже несколько уменьшает.

Классификация экспекторантов (отхаркивающих)

Местные регидратанты и секретолитики	Препараты резорбтивного действия	Препараты рефлекторного действия		
Увеличивают гидратацию слизистой	Воздействуют непосредственно на бронхиальные железы	Воздействуют на бронхиальные железы через мукокинетический вагусный гастропульмонарный рефлекс		
		Зметины	Салонины	Эфирные масла
<ul style="list-style-type: none"> • Гипертонические (3–7%) растворы NaCl • Раствор натрия гидрокарбоната (1–5%) • Минеральная вода типа «Боржоми» • Эфирные масла 	<ul style="list-style-type: none"> • Калия бромид • Натрия бензоат • Аммония хлорид • Гвайфенезин • Терпингидрат • Мукалтин • Алтея лекарственного корни • Фиалки трехцветной трава • Мать-и-мачехи листья • Подорожника большого листья 	<ul style="list-style-type: none"> • Термопсиса ланцетного трава 	<ul style="list-style-type: none"> • Солодки корни • Синюхи корневище с корнями • Девясила корневище с корнями • Первоцвета корневище с корнями • Плюща листья 	<ul style="list-style-type: none"> • Тимьяна обыкновенного трава • Аниса обыкновенного семена • Аниса обыкновенного плоды • Эвкалипта прутовидного листья • Багульника болотного побеги • Шалфея лекарственного листья • Мята перечной листья • Душицы обыкновенной трава

Сухой кашель

Нарушает сон и повседневную деятельность

Да

Нет

Умеренное нарушение

Выраженное нарушение

- Препараты центрального (бутамират) и периферического (пре-ноксдiazин) действия

- Препараты центрального действия (кодеин, декстрометорфан)

- Экспекторанты (препараты алтея, синюхи, фиалки, подорожника и других растений, гвайфенезин)
- Ингаляции с натрия бикарбонатом (5% раствор), эфирными маслами

Рис. 2. Алгоритм выбора препарата при сухом кашле

Влажный кашель

Количество мокроты

Небольшое (< 100 мл/сут)

Умеренное (100-300 мл/сут)

Большое (> 300 мл/сут)

- Нефиксированные или фиксированные комбинации мукокинетики и экспекторанта (например, амброксол + натрия глицирризинат + тимьяна ползучего травы экстракт)
- Ингаляции с раствором натрия бикарбоната (1%), амброксолом

- Мукокинетики (амброксол, бромгексин) и муколитики (ацетилцистеин)
- Мукорегуляторы (карбоцистеин)
- Ингаляции с амброксолом, раствором натрия хлорида (3-7%)

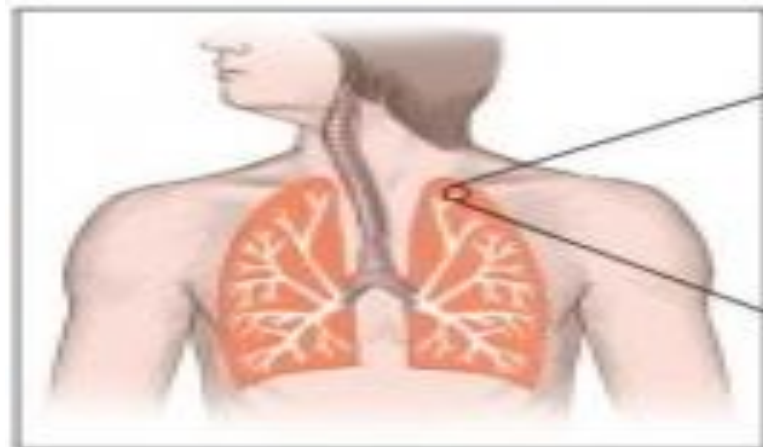
- Мукорегуляторы (карбоцистеин)

Рис. 3. Алгоритм выбора препарата при влажном кашле

Человек может прожить некоторое время без еды, труднее ему быть без воды, но лишь несколько минут он может прожить без обновления воздуха в легких посредством дыхания

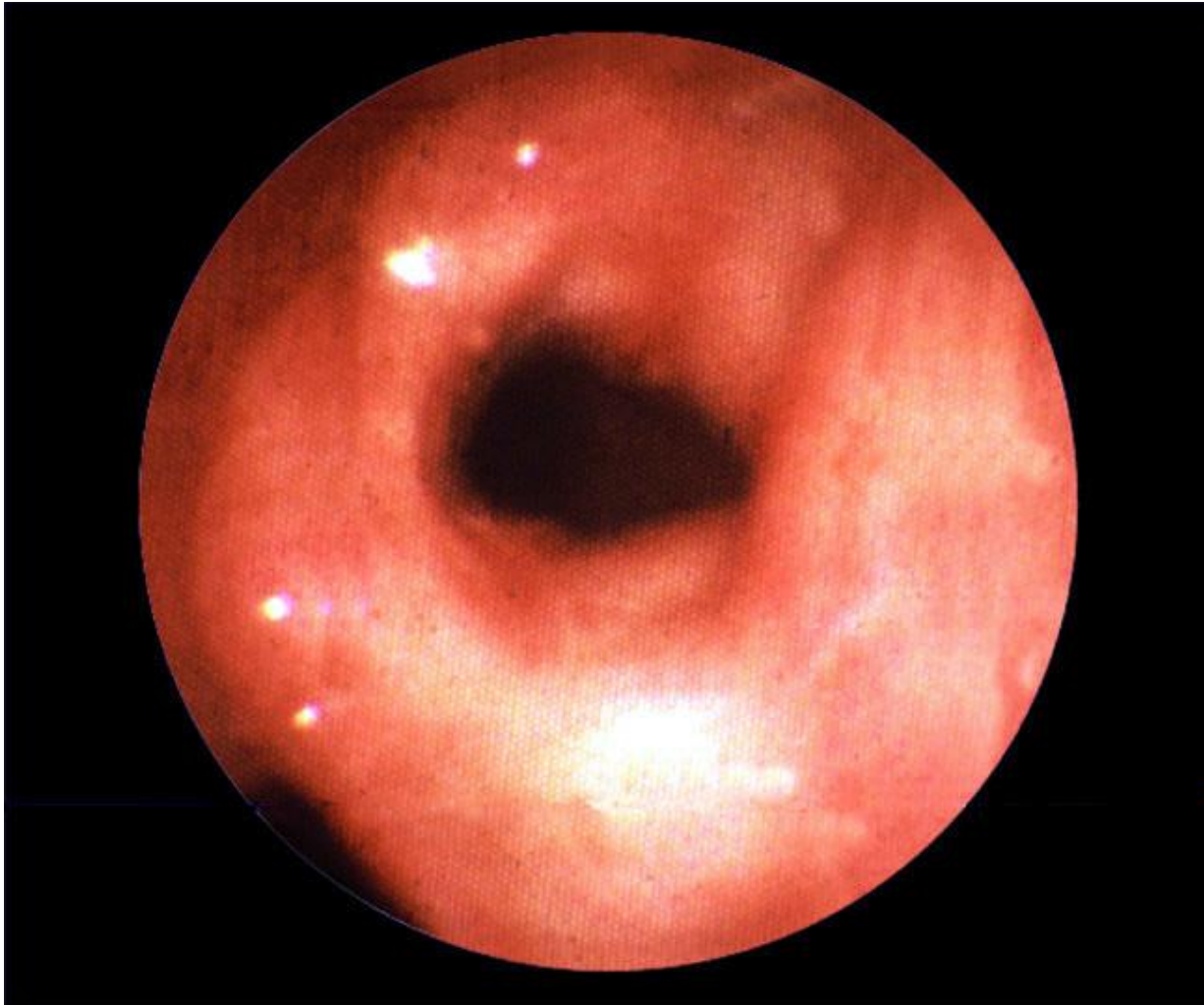
Рамачарака

БОС



S.M.E.D.

Отек слизистой бронхов



Заболевания, протекающие с бронхообструктивным синдромом

- Бронхиальная астма.
- Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ).
- Обструктивный острый бронхит.
- Облитерирующий бронхиолит.
- Бронхоэктатическая болезнь.
- Муковисцидоз.
- Синдром цилиарной дискинезии.
- Бронхолёгочная дисплазия.

бронхолитики

- β_2 -адреностимуляторы (Б2АС) – сальбутамол, фенотерол, формотерол, сальметерол.
- М-холиноблокаторы (МХБ) – ипратропиум бромид, тиотропиум бромид.
- Ингибиторы ФДЭ - теофиллин, аминофиллин, селективные ингибиторы ФДЭ.

СТИМУЛЯТОРЫ β 2-адренорецепторов

РОССИЯ:

**10 млн. больных
ХОБЛ**

**7 млн. больных
АСТМОЙ**

S-альбутерол (-сальбутамол)

- \uparrow Ca^{++} в клетках
- \uparrow чувствительность клеток к гистамину
- активация эозинофилов
- выводится из легких медленнее, чем R-альбутерол

Левабетерол (Хоренех; Seprasor, MA).

Эквивалентные дозы:

левабутерол	сальбутамол
0,63 мг	2,5 мг

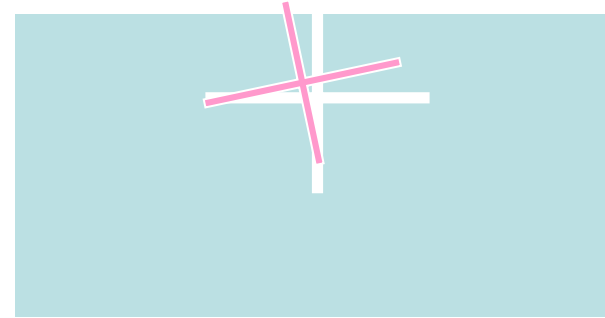
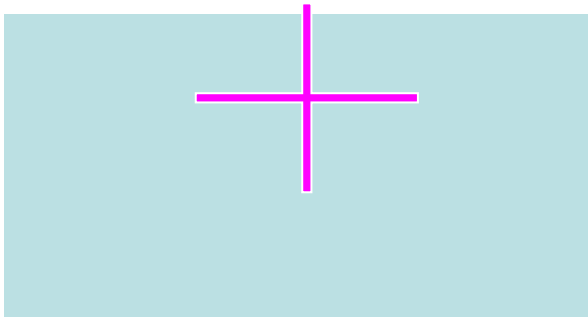
РКИ у 362 больных БА:

Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW, et al: Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 102:943-952, 1998.

β₂-агонисты

полные

частичные



фенотерол
формотерол

сальбутамол
сальметерол

β2-агонисты

менее специфичные

специфичные

bronchi \geq миокард bronchi \gg миокард

фенотерол

сальбутамол

сальметерол

формотерол

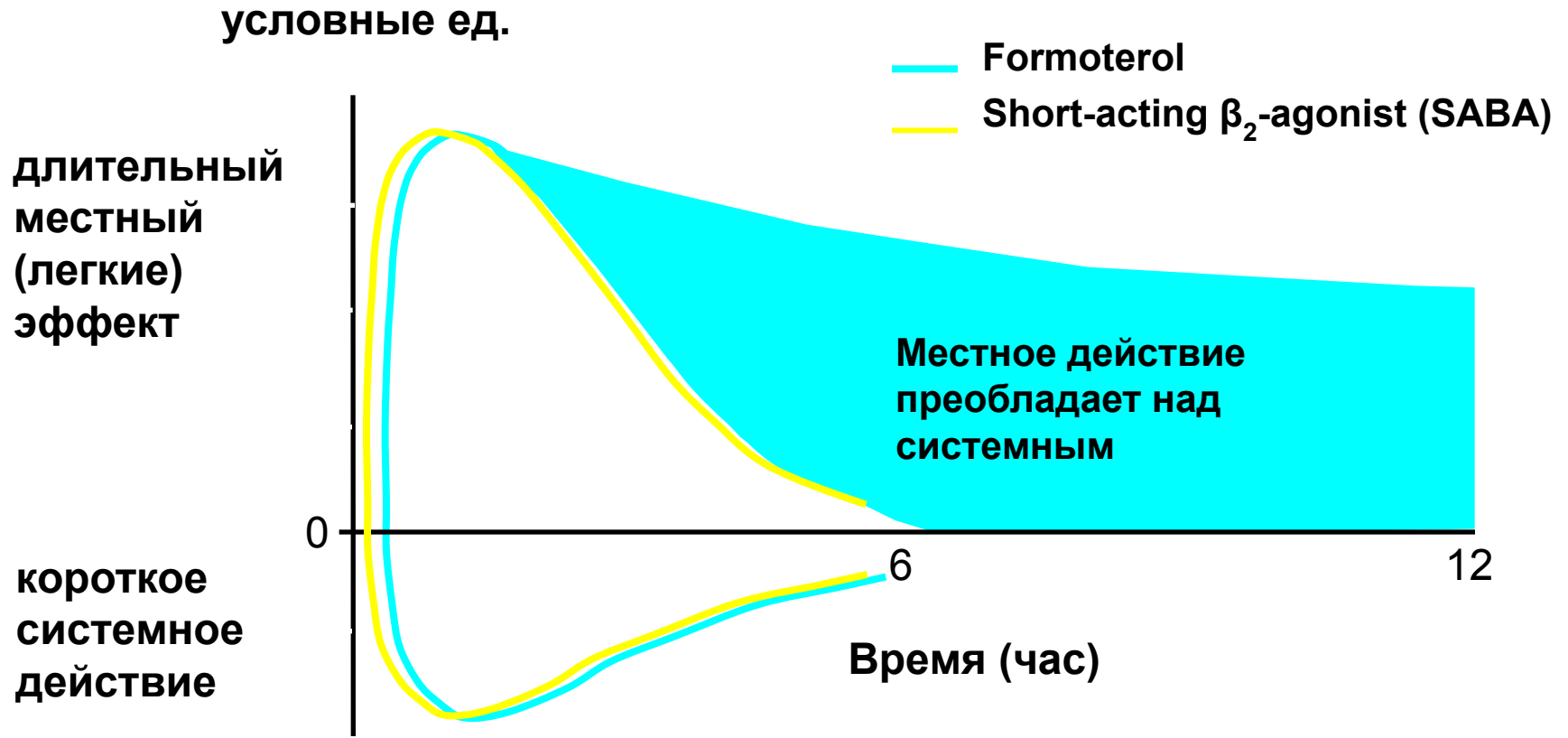
Селективность β_2 -АС

β -агонист	Селективность β_2/β_1
Изопреналин	1
Сальбутамол	1375
Фенотерол	120
Формотерол	400
Сальметерол	85000

Начало и длительность действия ингаляционных β_2 -агонистов (GINA, 2002)

Начало действия	Продолжительность действия	
	короткое	длительное
быстрое	фенотерол салбутамол тербуталин	формотерол
медленное		салметерол

СИСТЕМНОЕ ДЕЙСТВИЕ формотерола

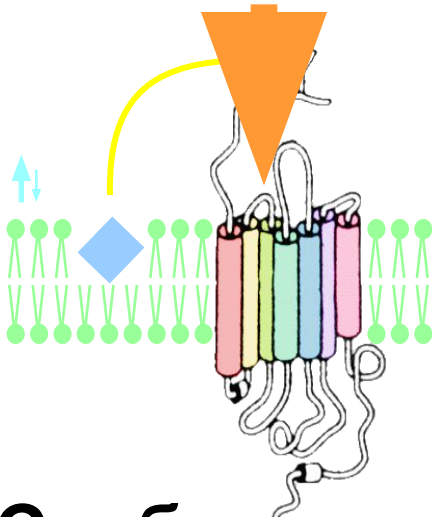


В.В. Архипов <2003>

Borgström L, et al (1996) Palmqvist M, et al (1997) Tötterman KJ, et al (1998)

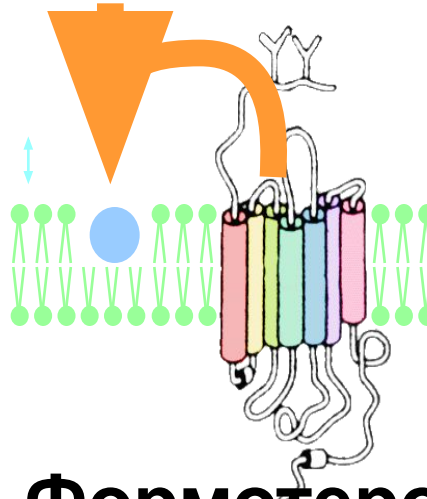
Löfdahl C-G, Svedmyr N (1989) Rosenborg J, et al (2000)

Теория диффузионной микрокинетики



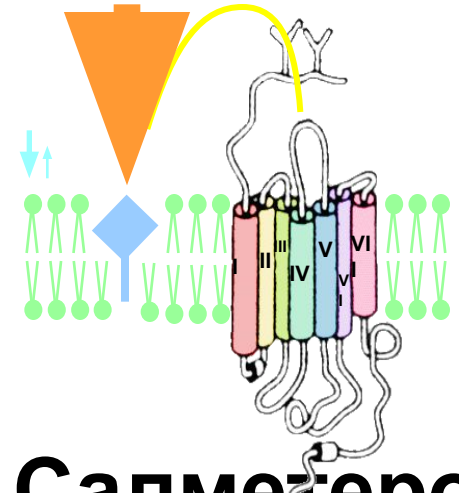
Салбутамол

- гидрофильный
- быстрое начало
- короткое действие



Формотерол

- гидро-
липофильный
- быстрое начало
- длительное действие



Салметерол

- липофильный;
- медленное начало
- длительное действие

эффекты β_2 -агонистов

- расслабление мышц бронхов
- ↓ высвобождения TNF- α и IL
- ↓ высвобождения гистамина
 - тучные клетки
 - эозинофилы
- ↓ холинэргической инервации
- уменьшение проницаемости сосудов (?)
- улучшение мукоцилиарного клиренса
- ↓ кашля

Назначение больным со стабильным течением БА 100 мкг гидрокортизола способно в течении 1 часа устранить последствия десенситизации β 2-рецепторов, вызванной постоянным приемом формотерола.

Tan K.S. et al. 1997

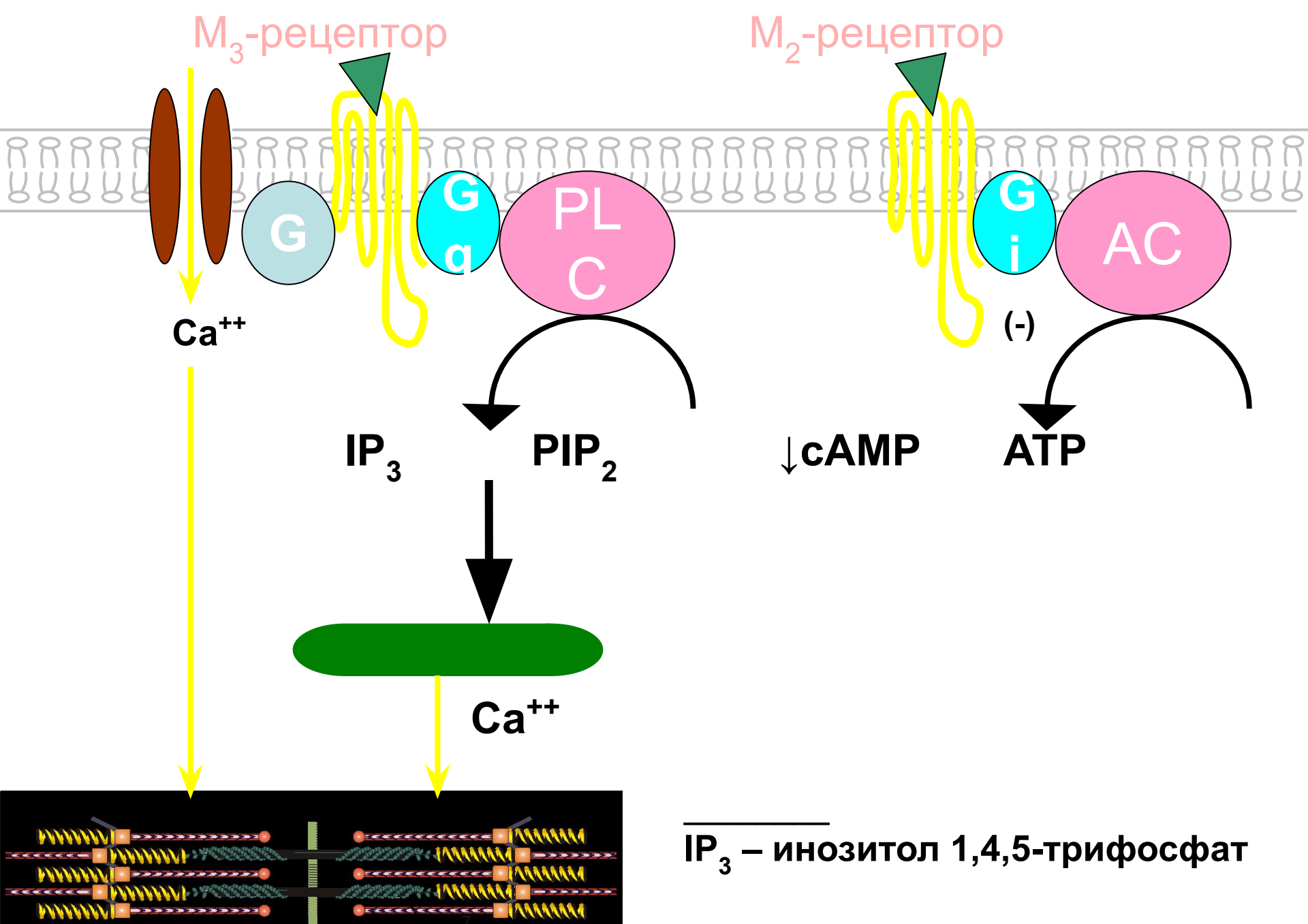
Что такое индакатерол?

Индакатерол – новый препарат из класса длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) [1–4]. Несмотря на то, что в настоящее время современные ДДБА наряду с длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХП) рассматриваются как препараты первой линии терапии больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), все еще ощущается потребность в дальнейшем усовершенствовании этих препаратов, так как многие пациенты с ХОБЛ не достигают оптимального контроля над заболеванием [5]. По мнению экспертов, новый препарат из класса ДДБА должен обладать свойствами, перечисленными в

НЛР β 2-агонистов

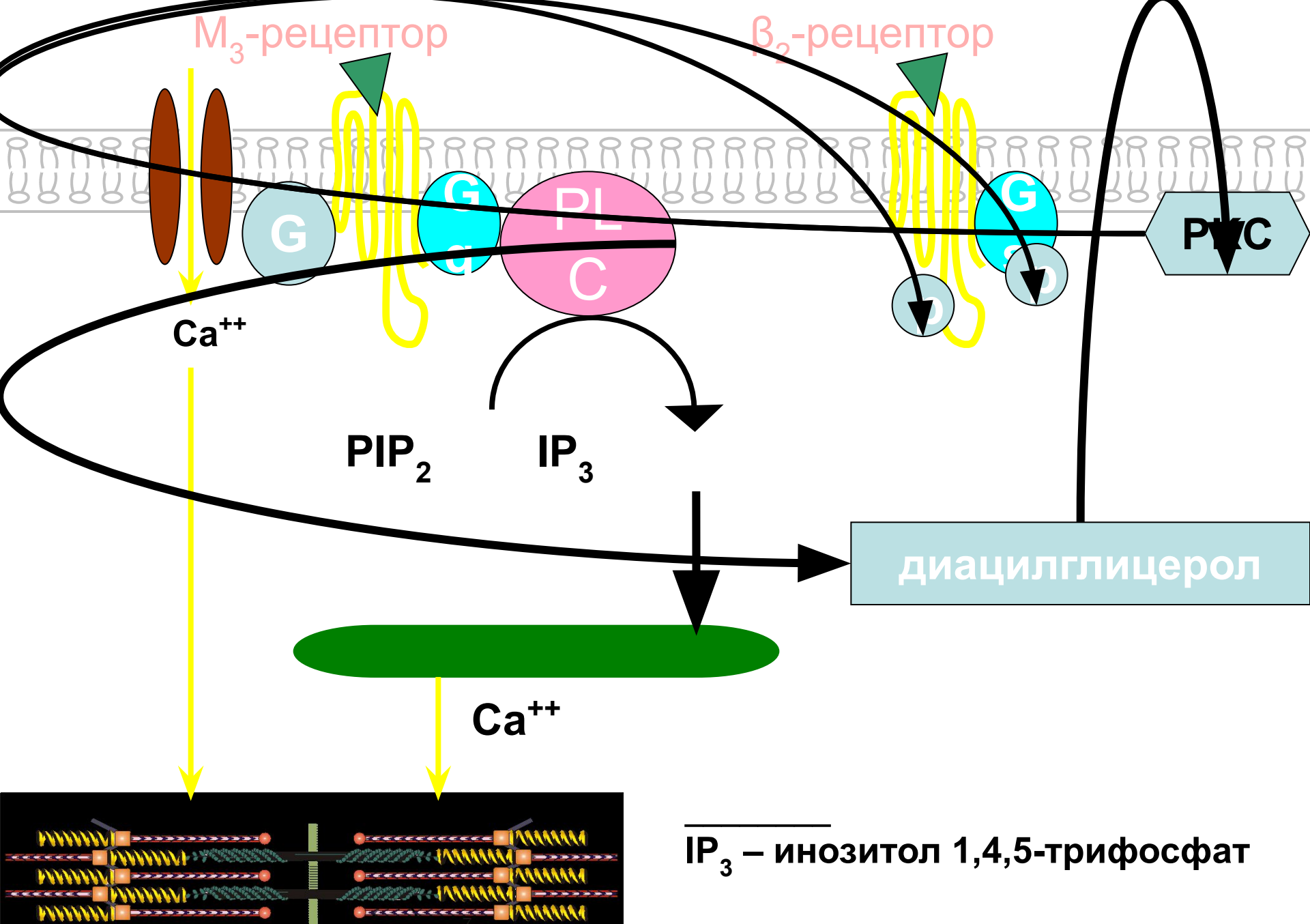
- тремор мышц
- тахикардия
- \downarrow K^+ в крови
- беспокойство
- гипоксемия при \uparrow
(вентиляция/перфузия)

М-ХОЛИНОЛИТИКИ



IP₃ – инозитол 1,4,5-трифосфат

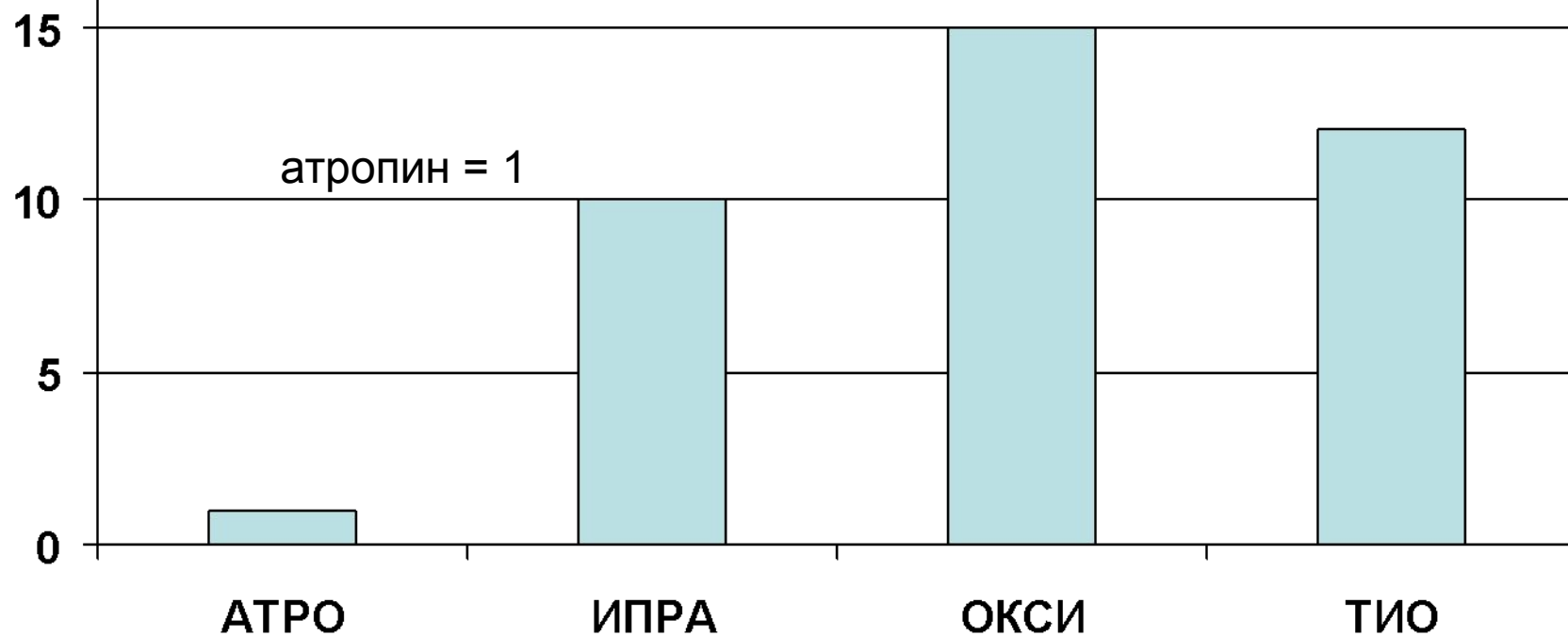
Modified from P J Barnes



IP₃ – инозитол 1,4,5-трифосфат

Modified from Murray & Nadel 2000

бронхолитическая активность



ипратропиум бромид

- эффект развивается медленно (30 мин)
- максимальное действие через 1,5-2 часа
- длительность эффекта
 - большинство больных – 4-5 часов
 - 25-38% больных 5-7 часов
 - 15% больных 7-8 часов
- отсутствие толерантности даже через 5 лет ежедневного использования
- эффективность << салбутамол

тиотропия бромид(СПИРИВА)

- В ходе проведенных исследований, в частности, было показано, что длительная бронходилатация (~ 24 ч), регистрируемая после однократной ингаляции тиотропия бромида, сохраняется и при длительном его приеме на протяжении 12 месяцев. Долговременная терапия тиотропия бромидом (в течение 12 мес.) сопровождается оптимизацией показателей бронхиальной проходимости, регрессом респираторной симптоматики, улучшением качества жизни пациентов.

Комбинированные препараты

- **Дозированный аэрозольный ингалятор**
- **20 мкг ипратропиума бромид + 50 мкг фенотерола гидробромид в одной дозе (Беродуал)**
-
- **20 мкг ипратропиума бромид + 120 мкг сальбутамола сульфата в одной дозе (Комбивент)**

ингибиторы фосфодиэстеразы



ЗАО «ФАРМАЛЭК»
117246, Москва, Научный проезд, д. 8, к. 1
тел./факс: (495) 310-12-88

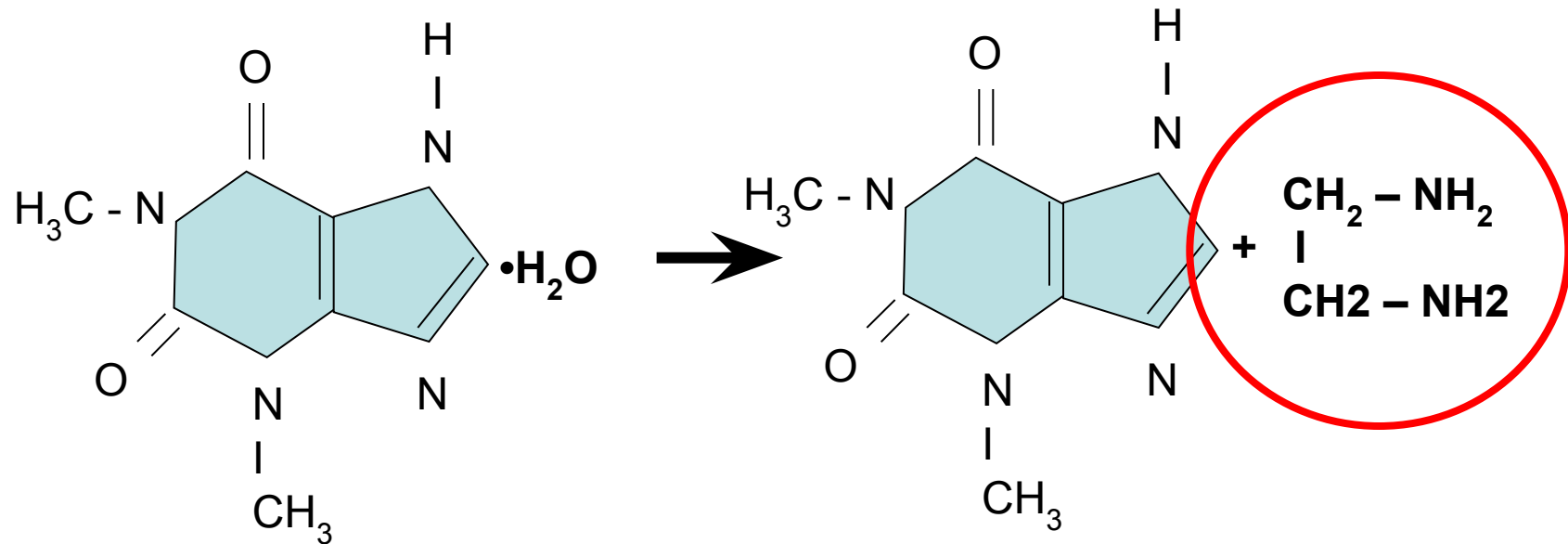
50 таблеток

ТЕОПЭК

ТЕОФИЛЛИН

таблетки пролонгированного действия 200 мг
Для лечения бронхиальной астмы
и хронического обструктивного бронхита

теофиллин аминофиллин



этилендиамин (20%)

ингибиторы ФДЭ

ЛС	тип PDE
теофиллин	PDE 3, 4, 5
циломиласт (ariflo[®]) – III фаза	PDE 4
рофлумиласт – II фаза	PDE 4
BAU 19-8004 – II фаза	PDE 4
эноксимон (perfan[®])	PDE 3

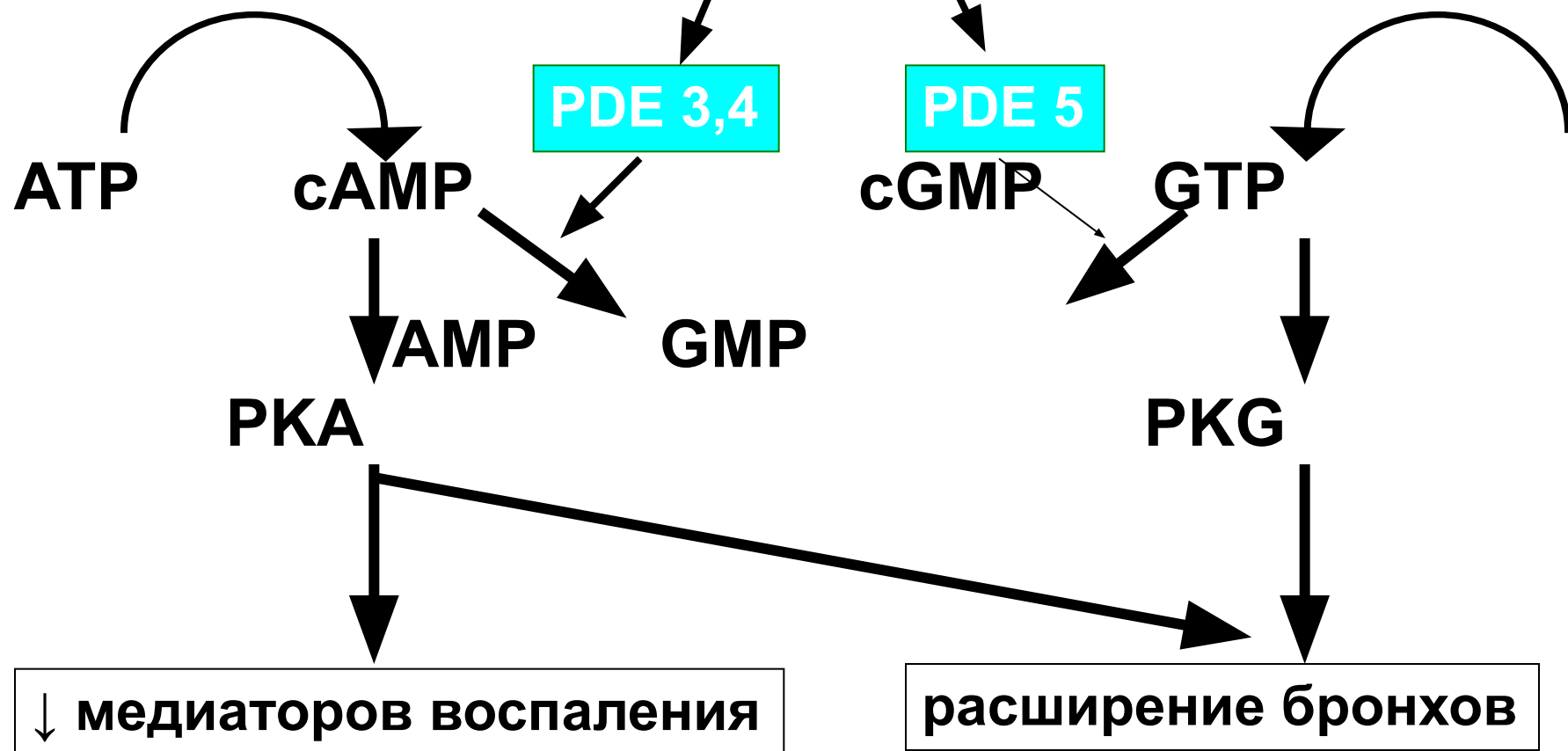
(β2-АС, МХЛ) теофиллин (NO)

РЕЦЕПТОР

АДЕНИЛАТЦИКЛАЗА

РЕЦЕПТОР

ГУАНИЛАТЦИКЛАЗА



Механизм действия теофиллина

- ингибитор PDE 3,4,5
- антогонист аденозиновых рецепторов (A_{2B} -рецепторы)
- ↑ секрецию адреналина
- ↑ высвобождения IL-10
- ↓ высвобождения медиаторов тучных клеток, эозинофилов, м/ф; ↓ количества Т-лимфоцитов
- ↓ Ca^{2+} внутри клеток
- ↑ силы сокращений диафрагмы

КФ теофиллина

- биодоступность: до 95%
- активные метаболиты: нет
- связь с белками плазмы: 55-70%
- $V_{распред.}$: 0,4-0,7 л/кг

норма цирроз ХОБЛ

- CL 1,0 0,7 0,8 мл/мин/кг
- $T_{1/2}$: 4-12 26 - час

метаболизм теофиллина

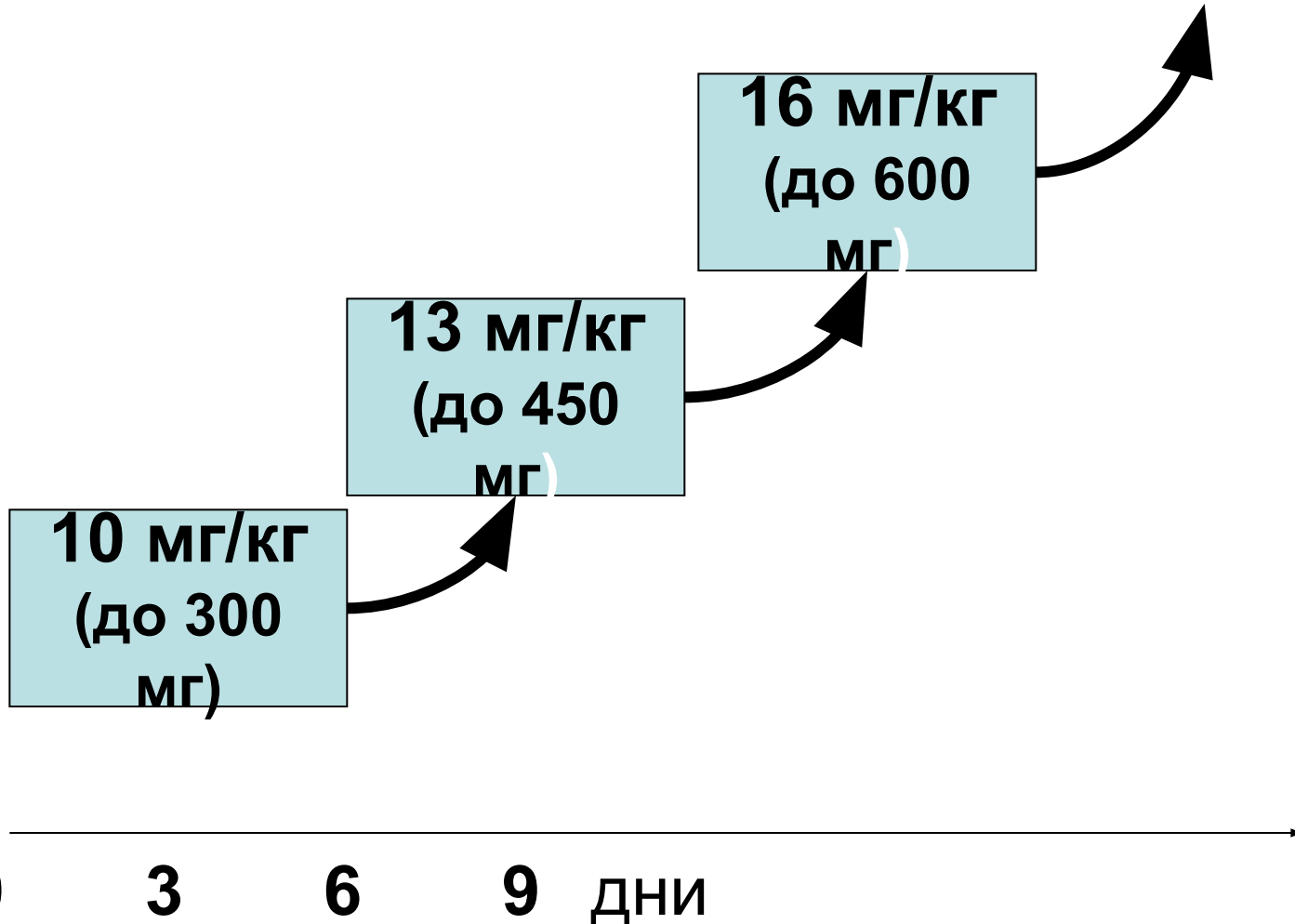
- CYP 1A2
- CYP 2E1
- CYP 3A4

ЛС	С теофиллина
интерферон	↑ 100%
фенобарбитал	↓ 25%
пропранолол	↑ 100%
рифампицин	↓ 20-40%
верапамил	↑ 20%
алкоголь	↑ 33%
циметидин	↑ 70%
ципрофлоксацин	↑ 40%
эритромицин	↑ 35%
тиабендазол	↑ 190%

теофиллин ВВ

- начальная доза 5,6 мг/кг
- поддерживающая доза:
 - дети 1-9 лет – 0,8 мг/кг/час
 - >9 лет – 0,8 мг/кг/час
 - взрослые - 0,5 мг/кг/час
 - пожилые – 0,3 мг/кг/час
 - ХСН, цирроз, легочное сердце – 0,2 мг/кг/час

теофиллин внутрь



НЛР теофиллина

- тошнота, рвота
- головная боль
- диспепсия
- мочегонное действие
- аритмии
- эпилепсия

Метилксантины

- По продолжительности действия: короткодействующие (аминофиллин, диафиллин, эуфиллин) и пролонгированные (теопэк, теотард и др.); по способу введения: преимущественно инъекционные формы - внутривенно, внутримышечно (аминофиллин, диафиллин) и таблетированные формы, пролонгированные теофиллины (микролизированные формы).

I поколение

- Теофиллин
- дипрофиллин

II поколение

- - бамифиллин
- - теофиллин-ретард;
- - теотард (2 раза);
- - дуорофиллин (2 раза);
- - тео-дур - лучший препарат;

III поколение

- теонова;
- - армофиллин;
- - унифил (1 раз в сутки);
- - эуфилонг и др.

лечение интоксикации

- **активированный уголь**
- **сульфат магния**
- **β -блокаторы
(метопролол) или
верапамил**

СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК (КРОМОНЫ)

- Представлены
- **кромогликатом натрия**
- **недокромилем натрия.**
- **Механизм действия препаратов связан с блокадой дегрануляции тучных клеток. Они ингибируют высвобождение гистамина, цитокинов, лейкотриенов и прочих биологически активных веществ из популяции тучных клеток, альвеолярных макрофагов, эозинофилов и других клеток, участвующих в воспалительной реакции бронхов.**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

- **НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ ДИ:**
(аэрозоль), 2 мг/доза недокромила натрия - 56 и 112 во флаконе с синхронером и без него.
НЕДОКРОМИЛ (Alkaloid), ТАЙЛЕД и ТАЙЛЕД МИНТ (с мятным вкусом) (Rhone-Poulenc Rorer).
- **Для детей младше 5 лет предназначен стандартный дозированный аэрозоль ТАЙЛЕД МИНТ, который должен использоваться со спейсером.**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ КРОМОГЛИКАТА НАТРИЯ

- (аэрозоль), 1 мг/доза и 5 мг/доза кромоглициевой кислоты динатриевой соли в баллончике.
- БИКРОМАТ (Pharmachim Holding), ИНТАЛ (Rhone-Poulenc Rorer), КРОМОГЕН ИНГАЛЯТОР (Norton Healthcare), КРОМОГЛИН (Merckle), КРОПОЗ (GlaxoWellcome Poznan), ТАЛЕУМ (Egis).
- Порошок для ингаляций в капсулах; 20 мг/капсула кромоглициевой кислоты динатриевой соли; в упаковке 30 капсул. В комплекте ингалятор (спинхалер инсуфлятор) и без него.
- ИНТАЛ (Rhone-Poulenc Rorer), ИНТАЛ (ЛЕК), ИФИРАЛ (Unique Pharmaceutical Laboratories), КРОМОЛИН (Orion Corporation), СПИНКАПС.
- Раствор для ингаляций в ампулах по 2 мл. 10 мг/мл кромоглициевой кислоты динатриевой соли.
- БИКРОМАТ (Pharmachim Holding), ИНТАЛ (Rhone-Poulenc Rorer), КРОМОГЕКСАЛ (Hexal).

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- **Содержат два различных по своим характеристикам активных вещества (b2-агонист + кромогликат натрия). Короткодействующий b2-агонист (фенотерола гидробромид или сальбутамол) эффективно предупреждает спазм мускулатуры бронхов и, кроме того, купирует уже развившееся спазматическое состояние бронхиальной системы. Кромогликат натрия эффективно предупреждает спазматическое состояние бронхиальной системы. За счёт такого сочетания компонентов препараты имеют три вида действия - противовоспалительное, протективное и бронхолитическое.**

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- **АЭРОКРОМ (Fisons).**
- **ДИ (аэрозоль), кромогликат натрия 1 мг + сальбутамол 100 мкг в 1 дозе; дозировка - 2 ингаляции 4 раза в день; детям не рекомендуется.**
- **ДИТЕК (Boehringer Ingelheim).**
- **ДИ (аэрозоль), 1 мг кромогликата натрия + 50 мкг фенотерола гидробромида в одной дозе; в баллончике 200 доз (10 мл).**

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- **ИНТАЛ ПЛЮС (Rhone-Poulenc Rorer). ДИ (аэрозоль), 1 мг кромоглициевой кислоты динатриевой соли + 100 мкг сальбутамола в 1 дозе; в баллончике 200 доз.**
- **Режим дозирования:**
- **взрослые и дети старше 12 лет: профилактика и лечение - по 2 ингаляции 4 раза в день (в течении 4-6 недель). В более тяжелых случаях или при интенсивном контакте с аллергеном возможно увеличение дозы до 6-8 ингаляций/сутки.**

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

- беклометазона
дипропионат
- флунизолида гемигидрат
- будесонид
- флютикасона пропионат
- триамцинолон

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

- Наибольшим сродством к ГКС-рецепторам обладают **флютикасона пропионат и будесонид**. Таким образом, наибольшим преимуществом с точки зрения выраженности местного противовоспалительного эффекта и минимального риска системных побочных эффектов обладают флютикасона пропионат

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

- **ЛИПОФИЛЬНЫ**

**флютикасона
пропионата
беклометазона
дипропионат
будесонид**

- **ГИДРОФИЛЬНЫ**

**триамцинолона
ацетонид
флунизолид**

Комбинированные препараты

- Дозированный порошковый ингалятор
- 4,5 мкг формотерола фумарата + 80 (160) мкг будесонида в одной дозе **(Симбикорт турбухалер)**
-
- 50 мкг салметерола (в форме ксинафоата) + 100 (250 или 500) мкг флутиказона пропионата в одной дозе **(Серетид мультидиск)**
-
-
- Дозированный аэрозольный ингалятор
- 25 мкг салметерола (в форме ксинафоата) + 50 (125 или 250) мкг флутиказона пропионата в одной дозе **(Серетид)**
-

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ БУДЕСОНИДА

- **ДИ: (аэрозоль) в баллончике 200 доз: БУДЕСОНИД МИТЕ (50 мкг/доза), БУДЕСОНИД ФОРТЕ (200 мкг/доза) (Poznanskie Pharmaceutical Works Polfa).**
- **Порошок для ингаляций, (будесонид) 100 и 200 мкг/доза, в одноразовом ингаляторе 100 и 200 доз:**
- **БЕНАКОРТ (в одноразовом ингаляторе-циклохалере) (Пульмомед), ПУЛЬМИКОРТ-ТУРБУХАЛЕР (в одноразовом ингаляторе-турбохалере) (Astra).**
- **Суспензия для ингаляций через небулайзер, 0,125 мг/мл, 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл; контейнеры по 2 мл, 20 штук в упаковке. ПУЛЬМИКОРТ (Astra).**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА

- **СТАНДАРТНОДОЗОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ:**

- **ДИ (аэрозоль), беклометазона дипропионат; 50 мкг/доза, 200 доз в баллончике: АЛЬДЕЦИН (Schering-Plough), БЕКЛАЗОН (50 и 100 мкг/доза) (Norton Healthcare), БЕКЛОКОРТ МИТТЕ (Polfa), БЕКЛОМЕТ (Orion Corporation), БЕКОТИД (GlaxoWellcome), ПЛИБЕКОТ (Piiva); БЕКОТИД ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ (100 мкг/доза) (Norton Healthcare).**
- **Порошок для ингаляций (беклометазона дипропионат) в ротадисках; ротадиск содержит 8 доз; каждая доза по 100 мкг беклометазона; в упаковке 15 ротадисков; устройство для ингаляций - дискхалер.**
- **БЕКОДИСК (100 мкг/доза) (GlaxoWellcome).**

- **ВЫСОКОДОЗОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ:**

- **ДИ (аэрозоль), беклометазона дипропионат; 250 мкг/доза, 200 доз в баллончике:**
- **БЕКЛАЗОН (Norton Healthcare), БЕКЛОДЖЕТ (Prespharm), БЕКЛОКОРТ ФОРТЕ (Polfa), БЕКЛОМЕТ-250 (Orion Corporation), БЕКЛОФОРТЕ (GlaxoWellcome), БЕКОТИД ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ (Norton Healthcare).**
- **Порошок для ингаляций (беклометазона дипропионат)**
- **БЕКЛОМЕТ-ИЗИХЕЙЛЕР (200мкг/доза в дозирующем устройстве изихейлер, 200 доз) (Orion Corporation), БЕКОДИСК (100 и 200 мкг/доза в ротадисках, 120 доз) (GlaxoWellcome).**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ФЛЮТИКАСОНА ПРОПИОНАТА

- **ДИ: (аэрозоль, в т.ч. бесфреоновый аэрозоль с альтернативным пропеллентом), 25, 50, 125 или 250 мкг флютикасона в 1 дозе; в баллончике 60 и 120 доз. ФЛИКСОТИД (GlaxoWellcome).**
- **Порошок для ингаляций в ротадисках для применения с помощью ингалятора "Фликсотид Дискхалер"; ротадиск содержит 4 дозы по 50, 100, 250 или 500 мкг флютикасона в 1 дозе; в упаковке 15 ротадисков. ФЛИКСОТИД (GlaxoWellcome).**

Лейкотриены

- Лейкотриены – LTC₄, LTD₄, LTE₄- образуются через метаболизм арахидоновой
- кислоты под действием фермента 5-липоксигеназы. Они вызывают бронхоспазм, гиперсекрецию, повышают сосудистую проницаемость (отек стенки бронха).
- Их действие реализуется через лейкотриеновые рецепторы

Антилейкотриеновые препараты

- 1. Прямые ингибиторы 5-липооксигеназы (**зилеутон**, АВТ-761, Z-D2138).
- 2. Ингибиторы активирующего протеина (ФЛАП), предупреждающие связывание этого мембраносвязанного белка с арахидоновой кислотой (МК-886, МК-0591, ВАУх1005 и др.).
- 3. Антагонисты рецепторов сульфидопептидных (С4, D4, E4) лейкотриенов (**зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст, томелукаст, побилукаст, верлукаст** и др.).
- 4. Антагонисты рецепторов лейкотриенов В4 (U-75, 302 и др.).

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

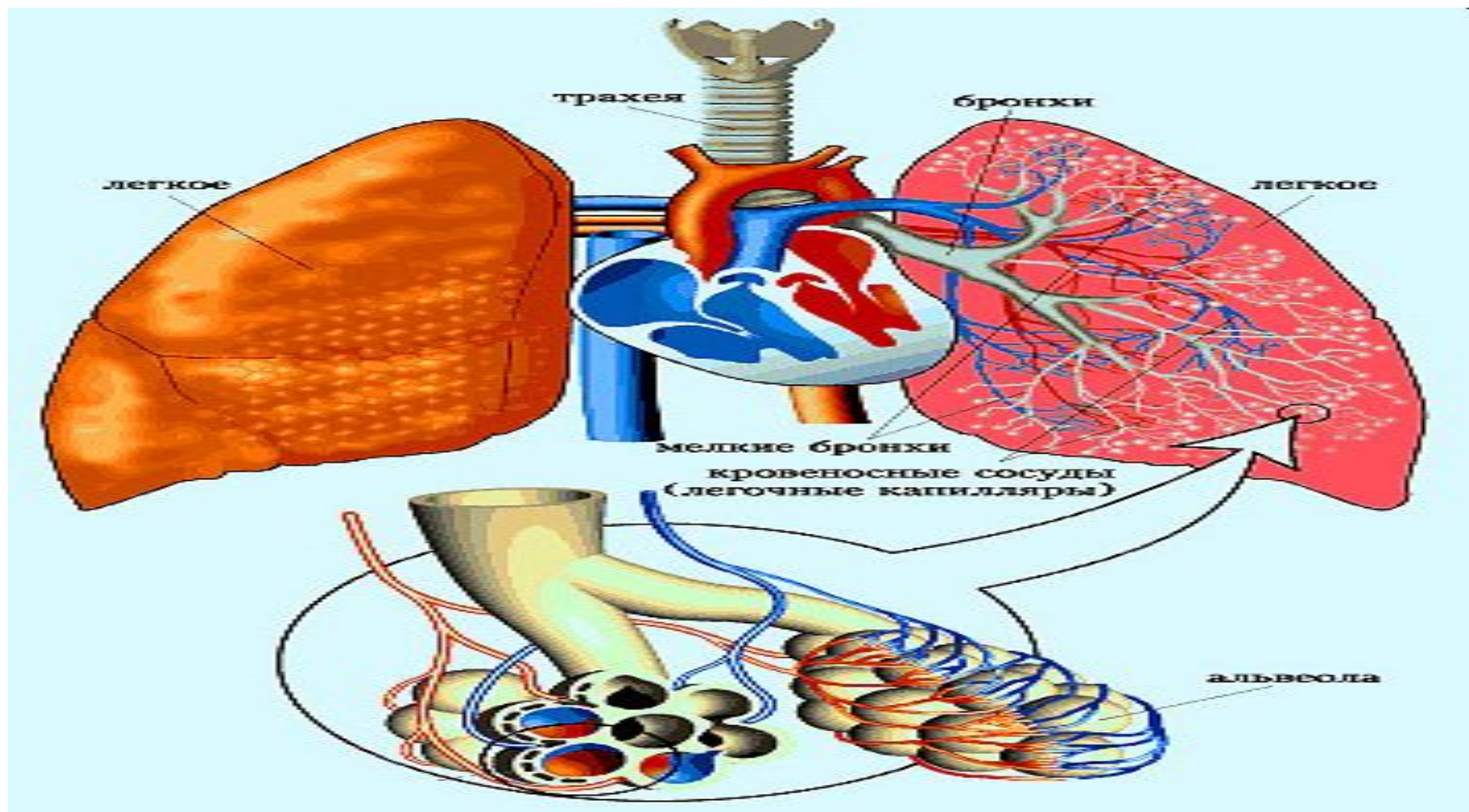
Показания

Аллергическая форма БА

Аспирин-зависимая БА

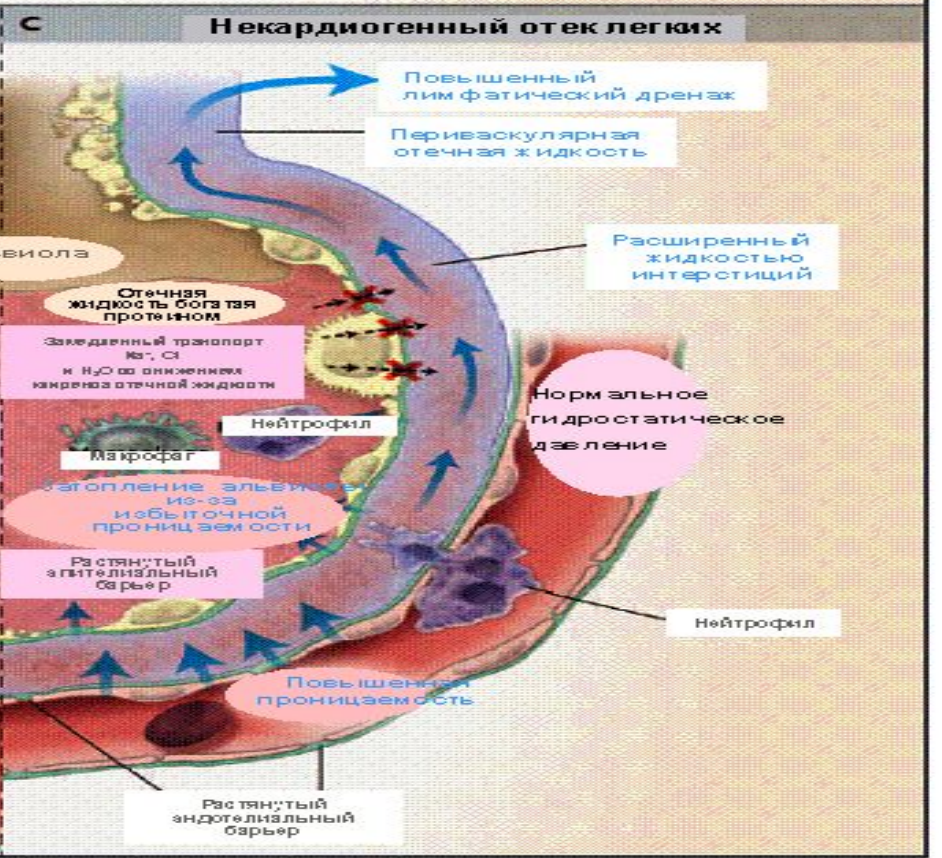
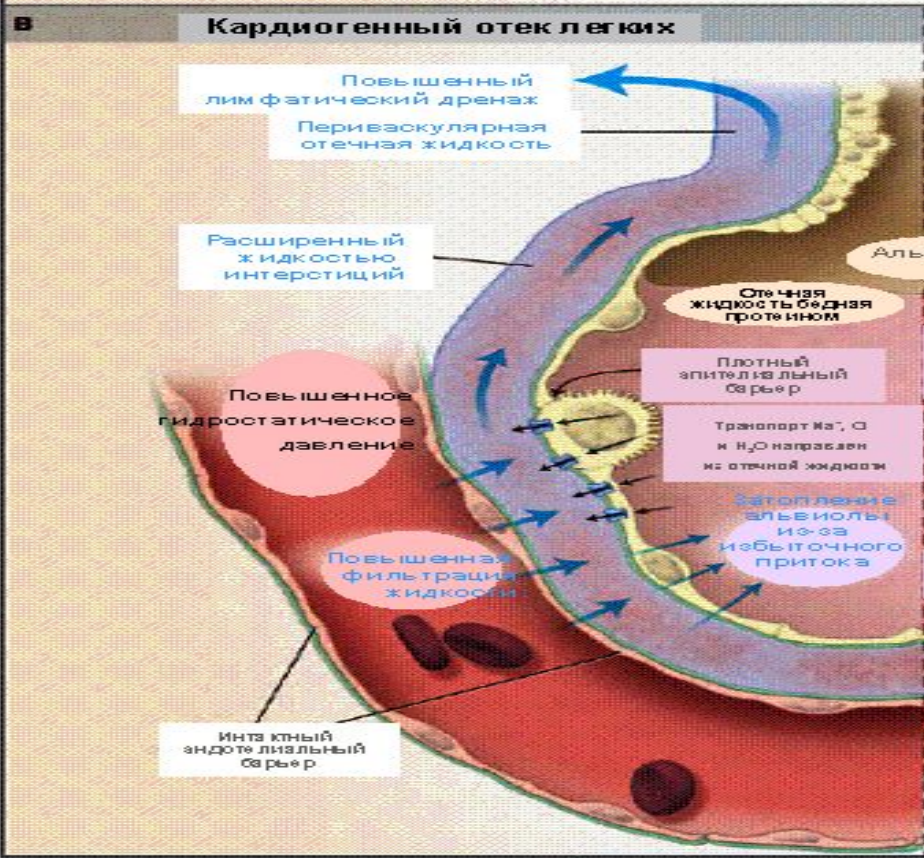
Астма физического усилия

ПНЕВМОНИЯ



СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ

- **Пеногасители**
Антифомсилан
Этанол
- **Диуретики**
Фуросемид
- **Ганглиоблокаторы**
Гигроний
Бензогексоний
Пентамин
- **Сосудорасширяющие**
Натрия нитропруссид



Препараты, эффективность которых оценивается

Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела (омализумаб) блокируют взаимодействие IgE с тучными клетками и базофилами.

НОВЫЕ БРОНХОЛИТИКИ

- селективные (M_1 , M_3) холинолитики пролонгированного действия (e.g. тиотропиум)
- ингибиторы фосфодиэстеразы $3/4$ (арифло, рофлумиласт)
- активаторы K^+ -каналов
нитровазодилататоры
- VIP или аналоги
- предсердный натрийуретический пептид или аналоги (уродилатин)