

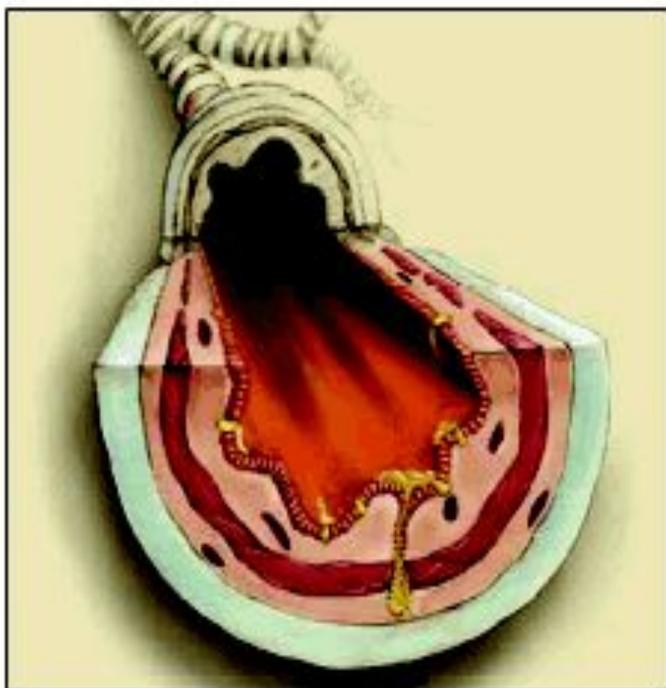
Бронхолитические средства



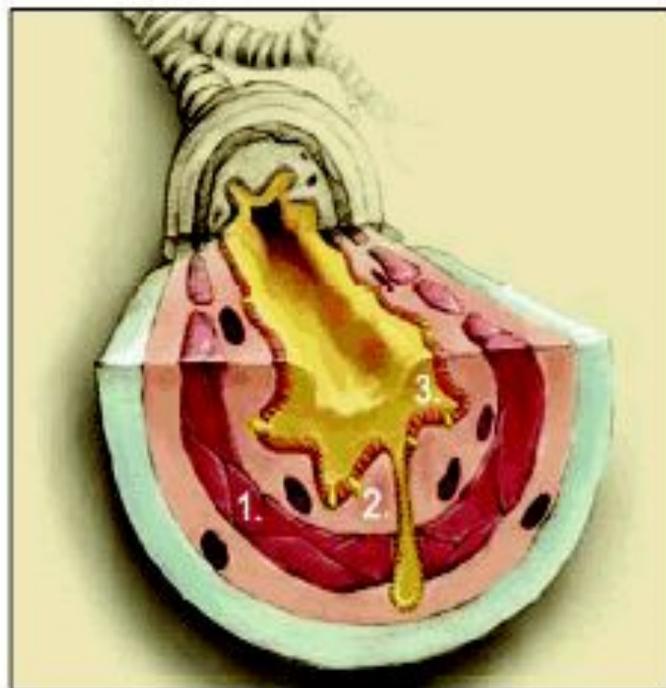
Бронхообструктивный синдром

- **1. Экспираторная одышка (пароксизмы экспираторного диспноэ)**
 - **2. Бронхоспазм, нарушение бронхиальной проходимости**
 - **3. Гиперсекреция бронхиальных желез**
- 2/3 случаев бронхообструктивного синдрома является проявлением бронхиальной астмы (БА)**

Изменения бронхов при бронхиальной астме



Нормальный бронх



Бронх при БА:

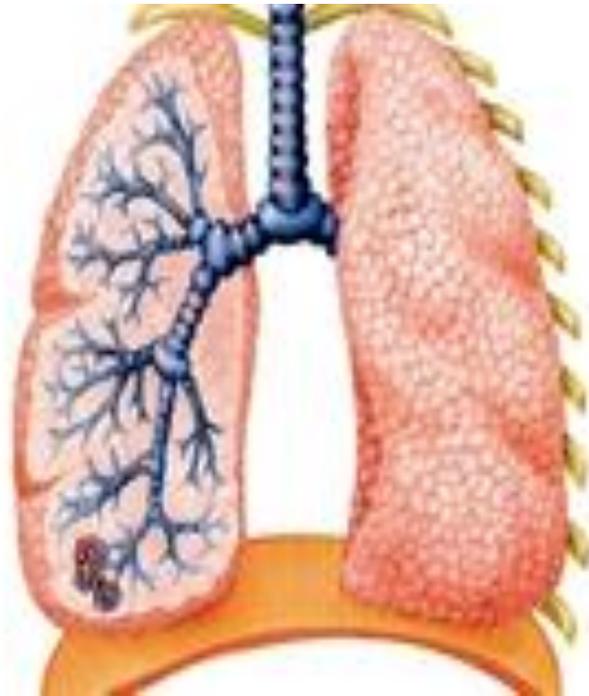
- 1 – спазм
- 2 – отек слизистой
- 3 – гиперсекреция

Формы бронхиальной астмы

- **1. Инфекционнозависимая БА**
- **2. Атопическая БА**
- **3. БА, вызываемая физической нагрузкой**
- **4. БА, провоцируемая нестероидными противовоспалительными средствами (аспириновая астма)**

Стадии патогенеза БА

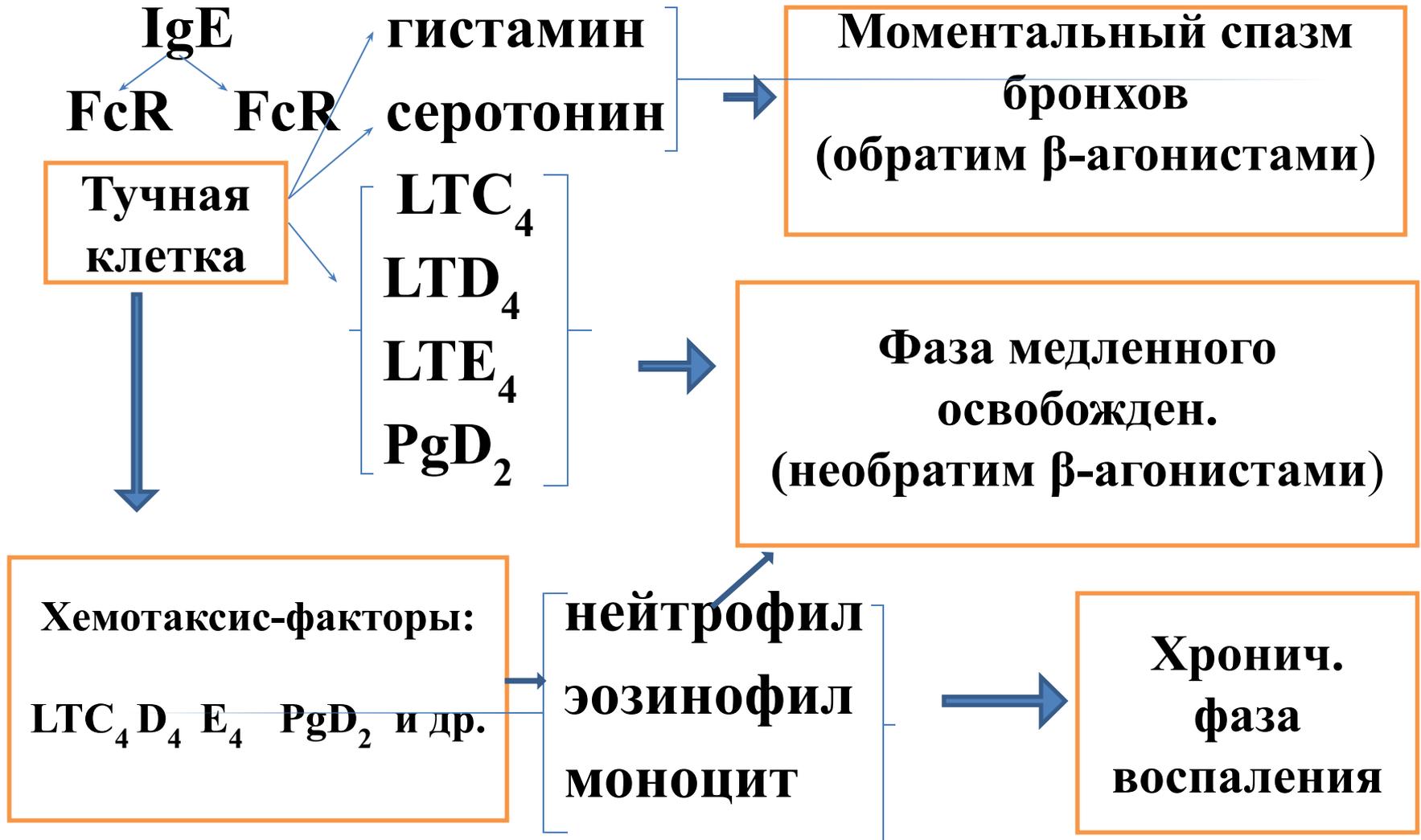
- 1. Иммунопатологическая
- 2. Патохимическая
- 3. Патофизиологическая



Иммунопатологическая фаза БА



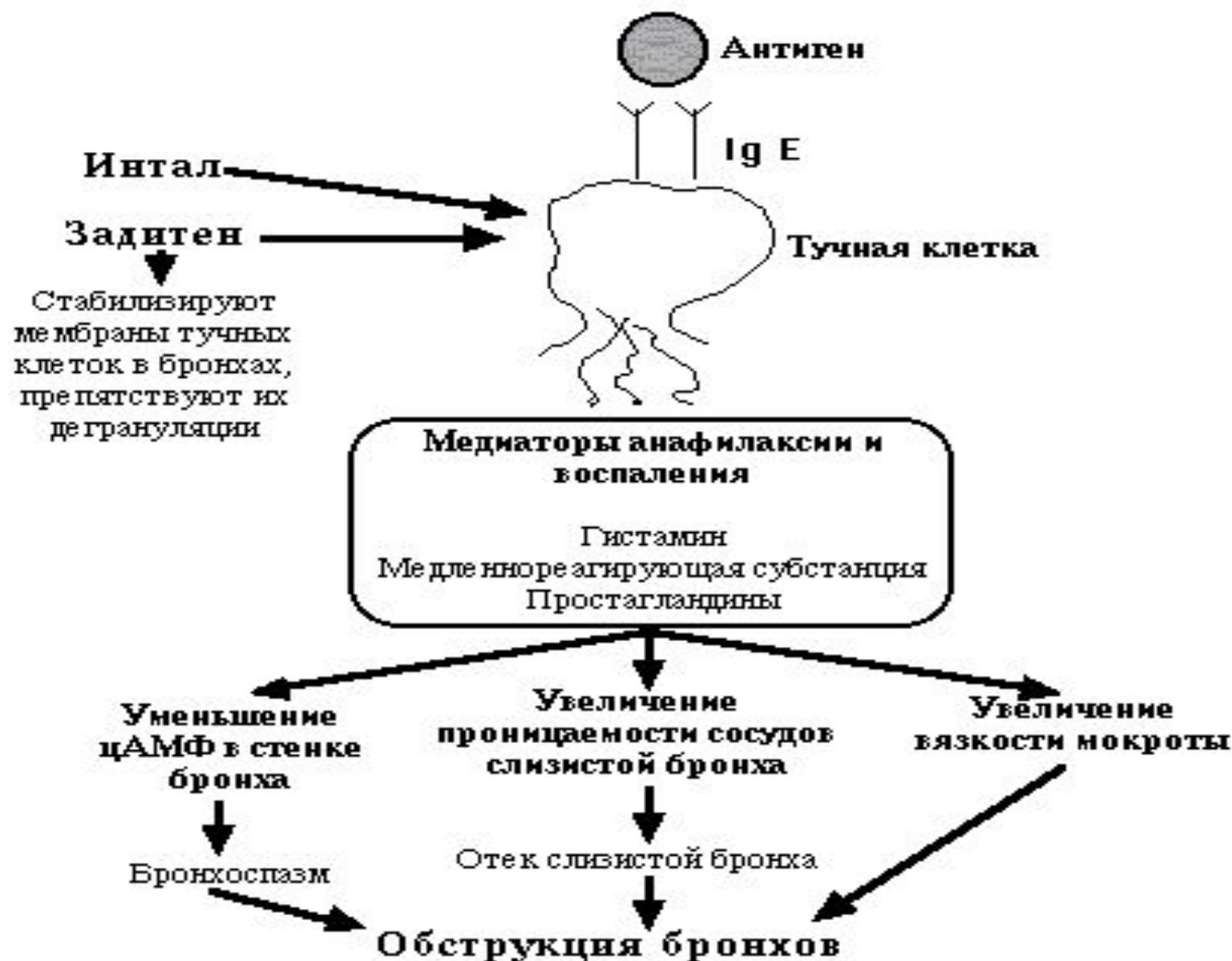
Патохимическая фаза БА



Патофизиологическая фаза БА

- 1. Выброс из вторичных эффекторных клеток (нейтрофилов, эозинофилов, тромбоцитов, макрофагов-моноцитов) →
- протеаз, лизоцимов, пероксидаз, LTB_4 , C_4 ТАФ и др. БАВ → вызывают повреждения эпителия бронхов, хемотаксис, ↑ сосуди-
- стой проницаемости, гиперреактивности бронхов → хрон. воспаление, лежащее в
- основе БА

Стабилизаторы мембран тучных клеток



Классификация препаратов, для лечения синдрома бронхиальной обструкции

I. Бронходилататоры:

- *неселективные $\alpha\beta$ -адреномиметики*
эпинефрин (адреналин), эфедрин
- *неселективные $\beta_1\beta_2$ адреномиметики*
- изопреналин (изадрин) , орципреналин
- *селективные β_2 адреномиметики*
- (сальбутамол, фенотерол -3-8 час)
- (кленбутерол , формотерол -10-12 час)

Классификация (продолжение)

α_1 -адреноблокаторы - празозин, доксазозин

M-холиноблокаторы:

неселективные - ипратропия бромид
(атровент), метацин, атропина сульфат,
платифиллин ($M_{1,2,3}$)

селективные - тиотропия бромид ($M_{1,3}$),
(спирива)

Классификация (продолжение)

- ***Метилксантины*** – теофиллин, аминофиллин, теодур, теотард

II Ср-ва с противовоспалительным и бронхолитическим действием

- ***Блокаторы LTD_4 и LTE_4 рецепторов*** – зафирлукаст (аколат), монтелукаст (сингулер)

Классификация (продолжение)

- ***Ингибиторы 5-ЛОГ*** - zileuton

III Устраняющие отек слизистой бронхов

- ***Стабилизаторы мембран ТК для Ca^{++}***
- **кромогликат Na (интал), недокромил Na**
 - **(тайлед), кетотифен (задитен)**
- ***Глюкокортикостероиды (ингаляционные)***
 - беклометазон (бекотид), флунисолид (ингакорт), флютиказон (фликсотид)**

Классификация (продолжение)

IV Отхаркивающие и муколитические ср-ва

- **способствующие отделению мокроты**
- **Растительные** – корень алтея, рвотный корень, корень солодки, трава термопсиса
- **Синтетические** – терпингидрат, йодид К,
- **йодид Na, натрия гидрокарбонат**

- **Способствующие разжижению мокроты (муколитики)** – ацетилцистеин, трипсин, бромгексин, амброксол

Механизм бронходилатирующего действия адреномиметиков

- Стимуляция β_2 R- гл. мускулатуры бронхов и ТК, ↑ активности аденилатциклазы, ↑ ц АМФ
- торможение поступления Ca^{++} в клетку, снижение тонуса гл. мускулатуры бронхов
- торможение выброса из ТК и БФ гистамина, серотонина, вызывающих моментальный спазм бронх. мускулатуры

Фармакодинамика и фармакокинетика эпинефрина (адреналина)

- **Основные эффекты** – расслабление дистальных бронхов; стимуляция мукоцилиарного клиренса; повышение АД; увеличение силы и частоты сокращений сердца
- **Фармакокинетика** – вводят в/м и п/к, эффект через 3-7 минут сохраняется в течение 30-45 минут. В процессе метилирования КОМТ
- образуется метаболит с β – блокирующим д-м (тахифилаксия)

Побочное действие адреналина

- 1. Нарушение кровоснабжения С_{ор}
- 2 повышение давления в малом и большом кругах кровообращения
- 3 **Гипергликемия** (стимуляция гликогенолиза и гликонеогенеза)
- 4. **Задержка мочи** (стимул. α_1 R сфинктера мочевого пузыря)
- 5 **Синдром рикошета** – усиление бронхоспазма
- (накопление метаболита с β -блокирующим действием)

Побочное д-е адреналина (продолжение)

- **6. Синдром «замыкания легких»** – расширение бронхиальных сосудов малого калибра – отек слизистой бронха
- **7. Синдром «немого легкого»** - заполнение мелких бронхов вязким трансудатом

Показания к применению

- Анафилактический шок
- Бронхоспазм резистентный к селективным β_2 стимуляторам

Неселективные β -адреномиметики (изопреналин, орципреналин)

1. М-м д-я: возбужд. $\beta_2 - R$ стимуляция АДЦ →
↑ синтез цАМФ → блокада входа Ca^{++} в клетки
гладкомышечных к-к → бронхолитическое д-е.
 2. Возбужд. $\beta_1 - R$ → тахикардия, ↑ потребления O_2 ;
аритмия
- Эффекты: расшир. гл. мускулатуры дистальных бронхов, ↑ мукоцилиарный клиренс, ↑ частоты и силы сокращ. сердца.

Фармакокинетика изопреналина (изадрин)

- **Биодоступность из ЖКТ – 50%** (выражена пресистемная элиминация).
- **В/в достигает дистальных отделов** в условиях обструкции вызванной отеком и вязким секретом, эффект через 15-20 мин длительность 4-5 час.
- **Ингаляционно эффект через 1-3 мин!!**, продолжительность действия 1,5 часа.
- Биотрансформация КОМТ метоксиизопреналин (β-блокатор)

Механизм бронходилатирующего действия ипратропия бромида (атровент)

1. **ФАРМАКОДИНАМИКА** - блокада M_{1-5} R сопровождается **торможением** активности **фосфолипазы C** посредством G_i – белка в мембранах ТК и клеток гл. мускулат. бронхов
2. Ингибирование фосфолипазы C приводит к уменьшению синтеза вторичных мессенджеров (диацилглицерола и инозитолтрифосфата)

Механизм бронходилатирующего действия ипратропия бромида (продолжение)

3. Снижение синтеза диацилглицерола и инозитолтрифосфата угнетает активность протеинкиназы C и тормозит высвобождение Ca^{++} из клеточных депо.

4. Блокада $M_{1-5} R$ подавляет активность гуанилатциклазы, снижает синтез, цГМФ и высвобождение Ca^{++} из клеточных депо.

Эффекты М холиноблокаторов - ипратропия и тиотропия бромида

1. Бронходилатация (расширение проксимального отдела бронхов)
2. Расширение бронхов через **20-30 мин.**
длительность до 8 часов
3. Угнетен. секреции желез, функции мерцат. эпителия и мукоцилиар. клиренса **выражены меньше чем у атропина!!**
4. Тормозят высвобождению БАВ из ТК

Фармакокинетика и пратропия и тиотропия бромида

1. При ингаляции не абсорбируются в кровь и не вызывают системных М –холинолитических эффектов
2. Бронхолитический эффект после ингаляции наблюдается через 20-30 мин; длительность д-я 6-8 час.
3. В отличие от β_2 миметиков, **толерантность развивается, медленно !!.**

Показания к применению М - холиноблокаторов

- 1. БОС, возникающий на фоне хрон. бронхита**
- 2. БОС с выраженными признаками ваготонии**
- 3. БА физического напряжения**
- 4. Бронхоспазм от вдыхания холодного воздуха, пылевых частиц**
- 5. М-холинолитики целесообразнее назначать на ночь, в это время тонус вагуса максимален!!**

Механизм бронходилатирующего действия метилксантинов (теофиллин, аминофиллин)

- Мех-м: блокада **аденозиновых R-A₁ и A₂** бронхов(бронходилатация), **↑** высвобождение катехоламинов.
- блокада аденозиновых R-A₁ и A₂ на ТК **↓** взаимодействие IgE с Fc R тучных клеток; **↓** нейтрофильную и эозиноф. инфильтрацию; **подавляет выделение провоспалит. ИЛ-1, ФНО;**

Механизм бронходилатирующего действия метилксантинов (продолжение)

- Блокирует активность ФДЭ (высокие дозы)
- Эффекты: бронхолитический, противовоспалительный, стимулируют мукоцилиарный клиренс.



Фармакокинетика метилксантинов

- Препараты вводят внутрь до еды, в/м и в/в
- БД из кишечника <90%; Мах в крови через 1-1,5 ч; хорошо проникают в груд. молоко, плаценту, мозг; кратность введения 4-6 раз в сут.; в печени 90% подвергается деметилиров.
- $T_{1/2}$ у **взрослых 9 ч. !!** (патология печени, почек, сердца $T_{1/2}$ более 20 ч)
- $T_{1/2}$ у **детей от 1 до 10 лет – 4 часа !!**;
- $T_{1/2}$ у **новорожденных более 60 часов!!**
- Метилксантины имеют крайне малую широту терап. д-я

Побочные эффекты метилксантинов

1. Терапевт. концентр. в крови 10-20 мкг/мл
(транзиторная тошнота, тахикардия, тремор, головн. боль, нарушен. сна)
2. Обострение язвенной б-ни желудка (↑ желуд. секреции)

Передозировка!! – **аденозиномиметик рибоксин** в/в;
фенобарбитал, фуросемид; в крайних случаях
гемосорбция либо гемодиализ

Показания к применению метилксантинов

- Купирование астматического статуса, рефрактерного к β_2 миметикам (в/в , растворитель NaCl)**
- Профилактика приступов бронхоспазма.**

Механизм лечебного д-я кромогликата Na (интал), недокромила (тайлед)

- 1. Блокируют CL каналы ТК, препятствуют гиперполяризации, которая необходима для входа Ca^{++} в ТК (↓ высвобождение гистамина, LT, ФАТ)**
- 2. Повышают аффинитет β_2 R к катехоламинам (устраняют тахифилаксию)**
- 3. ↓ клеточную инфильтрацию слизистой бронхов (отсроченную аллергическую реакцию)**

Основные эффекты кромогликата Na (интал), недокромила (тайлед)

- 1. Устраняют отек слизистой бронхов
- 2. Устраняют эозинофильную инфильтрацию слизистой бронхов
- 3. Предупреждают, но **не устраняют!!** бронхоспазм

Фармакокинетика кромогликата Na (интал), недокромила (тайлед)

Препараты в жидкой и порошкообразной форме

вводят ингаляционно!!

- 1. Примерно 10% достигает дистальных отделов бронхов**
- 2. От 5-10% ингалируемого препарата абсорбируется в системный кровоток**
- 3. Выделяются в неизменном виде почками (50-70%) и с желчью (30-50%)**
- 4. Мах. эффект через 2 ч., длит. д-я 4-6 ч**

Показания к применению кромогликата Na (интал), недокромила Na (тайлед)

- Профилактика бронхообструктивного синдрома (эффект через 2-8 недель от начала курса лечения кромогликатом Na;**
- через 5-7 суток при лечении недокромилом Na**
- комбинированные пр-ты: дитэк (кромогликат + фенотерол); интал плюс (кромогликат + сальбутамол)**

Фармакодинамика ингаляционных ГКС (беклометазон, флунисолид, флютиказон)

- 1. ↑ синтез липомодулина, ингибируют фосфолип. A_2**
 - Синтез липомодулина ГКС увеличивают через 4-24 часа, ранние р-ции на аллерген не предотвращают, тормозят возникновение задержанной анафилактической реакции.**
- 2. предотвращают эксудацию (уменьшают отек слизистой бронхов)**
- 3. восстанавливают чувствительность β_2 -R**
- 4. блокируют связывание IgE с Fc R ТК**

ВЫ ОШИБЛИСЬ,
ЛЮБЕЗНЫЙ,
Я-ДЕТСКИЙ ВРАЧ!

ДА, НО КОГДА МЕНЯ
ЗАПИСЫВАЛИ К ВАМ,
Я БЫЛ РЕБЁНКОМ!

