

**ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава**

**России**



**Фармацевтический факультет**



---

**Кафедра фармакологии**

---

**Рациональный выбор ЛС,  
применяемых при заболеваниях  
органов дыхания**

---

**Москва, 2018**

**Г**

# Заболевания органов дыхания

Ринит

Тонзиллит

Ларингит

Фарингит

Гайморит

Трахеит

Бронхит

Пневмония

Бронхиальная астма

ХОБЛ

# Средства, применяемые при заболеваниях органов

---

## дыхания

- $\beta_2$ -адреномиметики
- М-холиноблокаторы
- Метилксантины
- Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 4
- Ингаляционные глюкокортикостероиды
- Антилейкотриеновые препараты
- Моноклональные АТ к иммуноглобулинам класса Е
- Кромоны
- Мукоактивные препараты
- Противокашлевые препараты

# Патогенез бронхиальной астмы

В основе патогенеза лежит аллергическое воспаление дыхательных путей и гиперреактивность бронхов

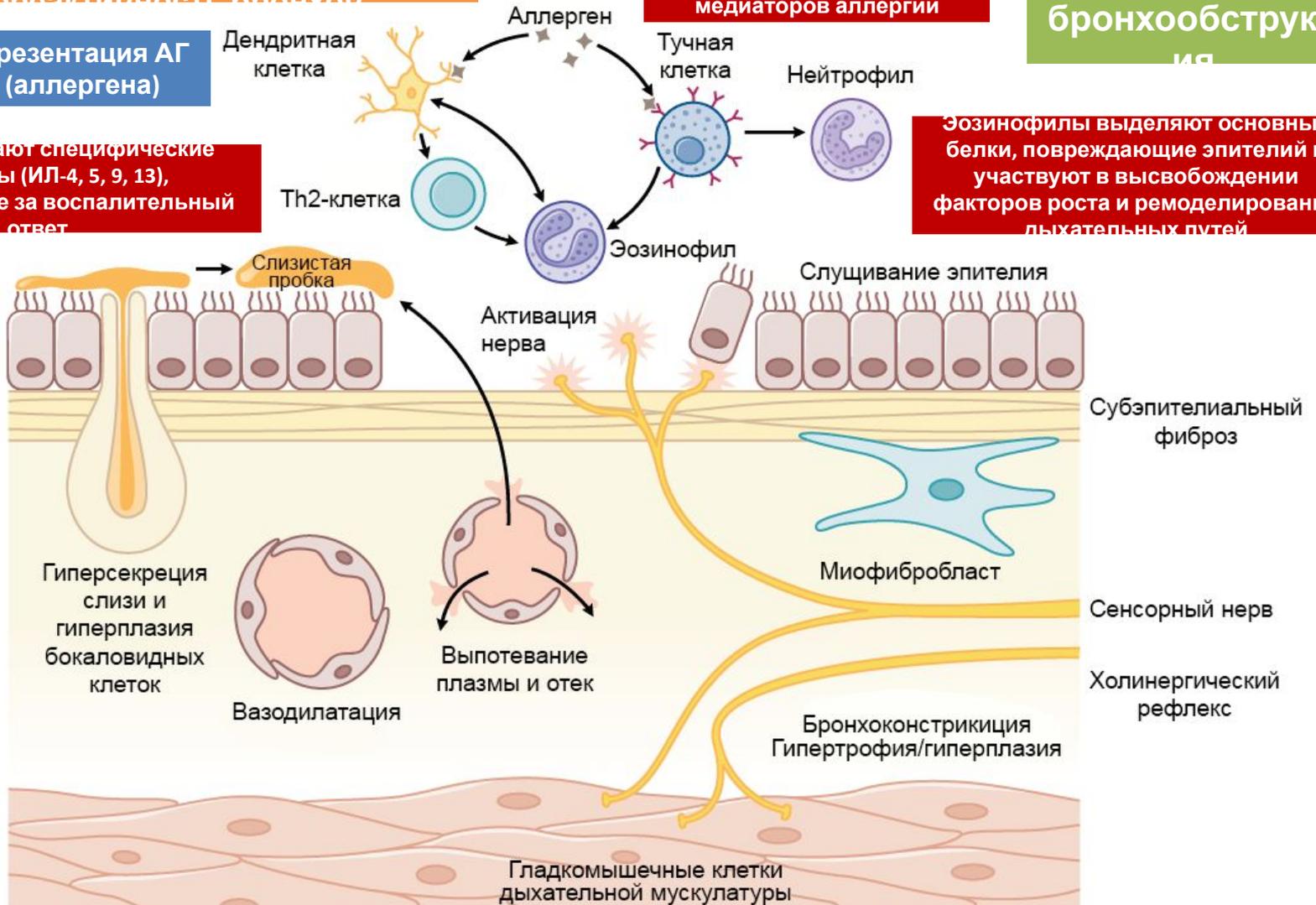
Презентация АГ (аллергена)

Высвобождают специфические цитокины (ИЛ-4, 5, 9, 13), ответственные за воспалительный ответ

Дегрануляция тучных клеток и высвобождение медиаторов аллергии

Ключевое звено - бронхообструкция

Эозинофилы выделяют основные белки, повреждающие эпителий и участвуют в высвобождении факторов роста и ремоделирования дыхательных путей



# Патогенез хронической обструктивной болезни легких

## (ХОБЛ)

Табачный дым и другие агрессивные компоненты воздушной среды раздражают ирритативные рецепторы *n.vagus*, расположенные в эпителии бронхов, происходит активация холинергических механизмов, которые проявляются бронхоспазмом

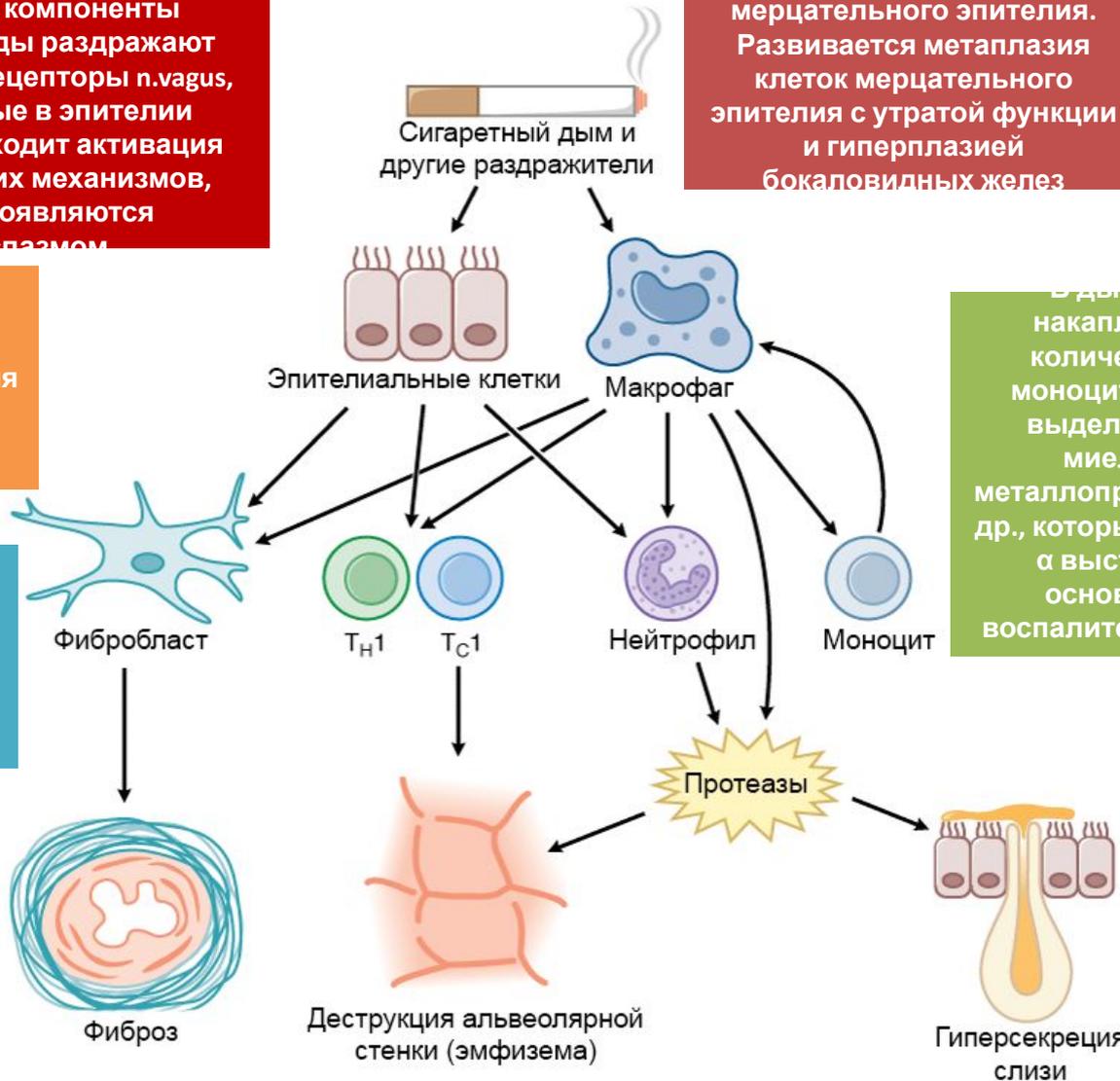
Нарушается функция мерцательного эпителия. Развивается метаплазия клеток мерцательного эпителия с утратой функции и гиперплазией бокаловидных желез

Развивается хроническое воспаление

Нарушается мукоцилиарный транспорт, что создает оптимальное условие для размножения микроорганизмов в дыхательных путях

На первых этапах бронхиальная обструкция формируется за счет обратимого компонента – спазма гладкой мускулатуры бронхов

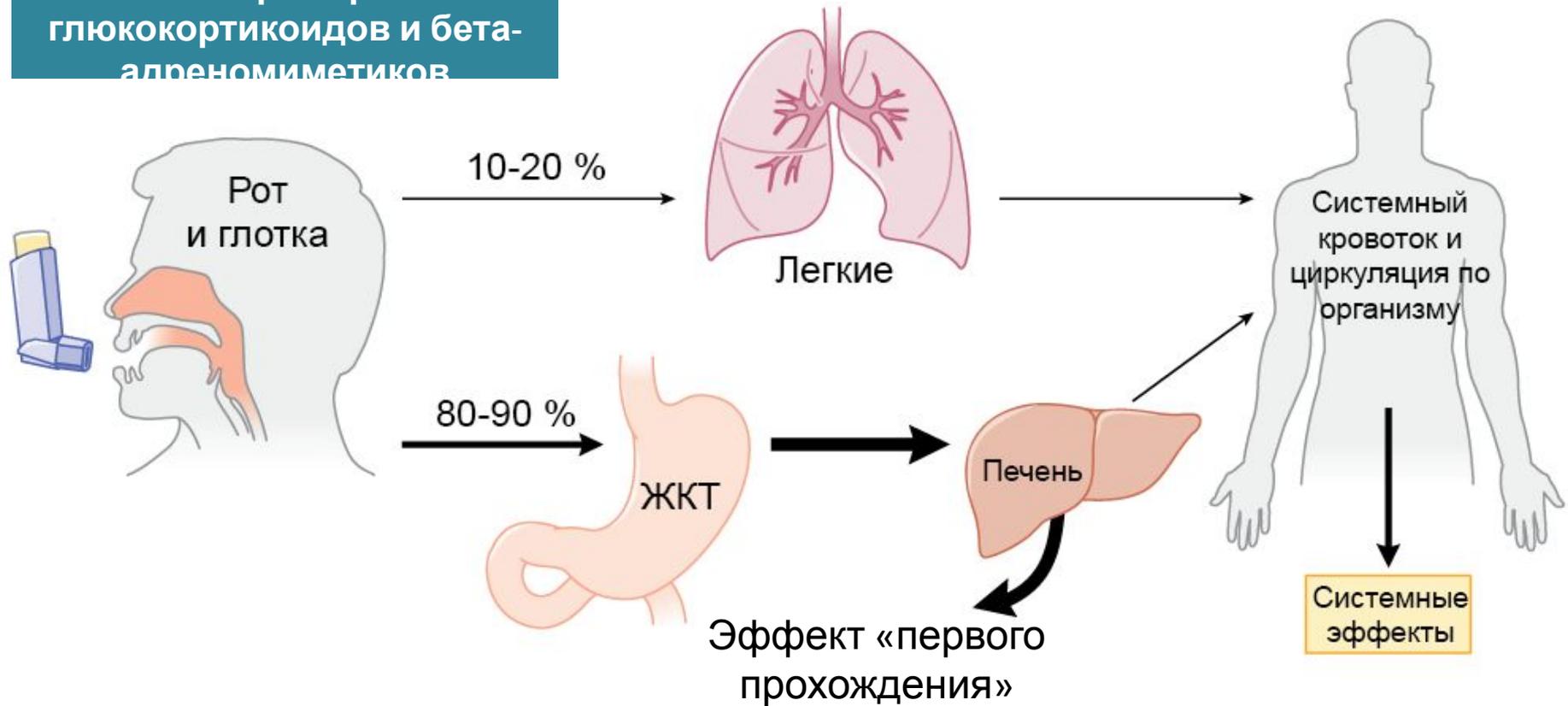
На поздних – за счет необратимых изменений: фиброза и эмфиземы



В дыхательных путях накапливается большое количество макрофагов, моноцитов и нейтрофилов, выделяющих ферменты: миелопероксидазы, металлопротеиназы, эластазы и др., которые наряду с ИЛ и ФНО- $\alpha$  выступают в качестве основных медиаторов воспалительного процесса при ХОБЛ

# Применение ингаляционных форм не гарантирует отсутствие системных побочных эффектов!

На примере  
глюкокортикоидов и бета-  
адреномиметиков



**ВВ!** Обучение пациента правильной технике применения ингаляционных лекарственных форм может способствовать **снижению риска развития системных побочных эффектов** и **повысить эффективность** медикаментозной терапии

# $\beta_2$ -адреномиметики

---

- **Короткого действия \***

Сальбутамол, Фенотерол

- **Длительного действия \*\***

- ❖ *с быстрым началом действия:* Формотерол

- ❖ *с медленным началом действия:* Салметерол

**Механизм действия:** стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов. Сальбутамол и салметерол являются частичными агонистами, а фенотерол и формотерол – полными.

**Фармакологические эффекты:**

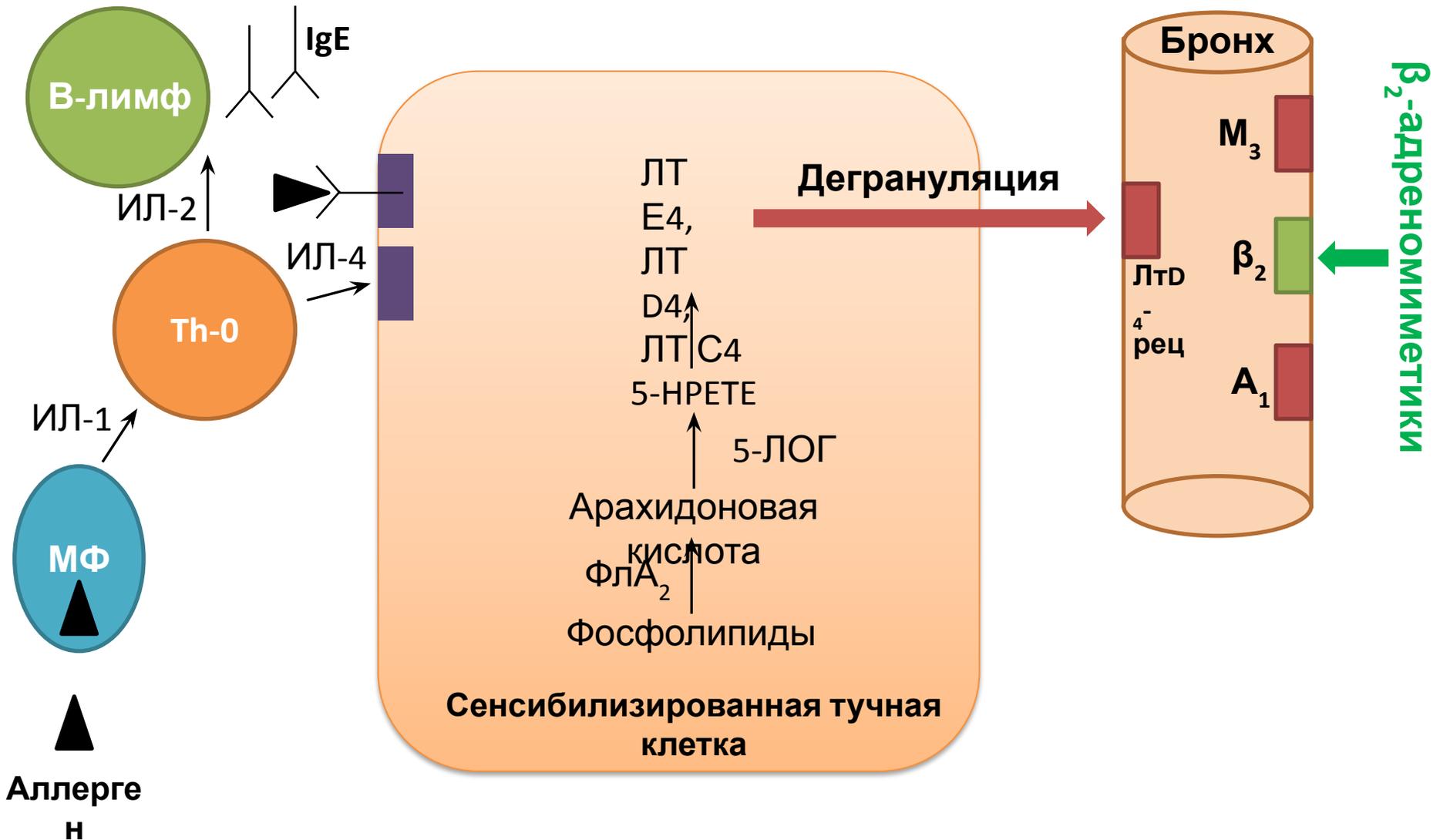
- **Бронходилатация и увеличение мукоцилиарного клиренса**
- Положительный ионотропный, хронотропный, дромотропный эффекты (за счет неабсолютной селективности)
- Вазодилатация
- **Мембраностабилизирующее действие**
- Повышение сократимости скелетной мускулатуры
- Усиление гликогенолиза, липолиза
- Расслабление миометрия

\* **Сальбутамол и фенотерол** – начинают действовать через 1-5 мин после ингаляционного введения, продолжительность действия составляет 4-6 ч

\*\* **Формотерол** начинает действовать через 1-5 мин после ингаляционного введения, продолжительность действия составляет 12 ч

\*\* **Салметерол** начинает действовать через 30 мин после ингаляционного введения, продолжительность действия составляет 12 ч

# Механизм действия $\beta_2$ -адреномиметиков



# $\beta_2$ -адреномиметики

---

## **Применение:**

- Купирование бронхоспазма (короткодействующие)
- В качестве препаратов базисной терапии БА и ХОБЛ (длительного действия)

## **Побочные эффекты:**

- Тахикардия
- Проаритмогенное действие
- Повышение АД
- Гипергликемия
- Развитие толерантности при длительном применении

# М-холиноблокаторы

---

- **Короткого действия:** ипратропия бромид  
(начало действия – 5-30 мин, продолжительность – 4-8 ч)
- **Длительного действия:** тиотропия бромид  
(начало действия – 30-60 мин, продолжительность – до 24 ч)

**Механизм действия:** блокада  $M_1$ -,  $M_2$ - и  $M_3$ -холинорецепторов.

**Фармакологические эффекты:**

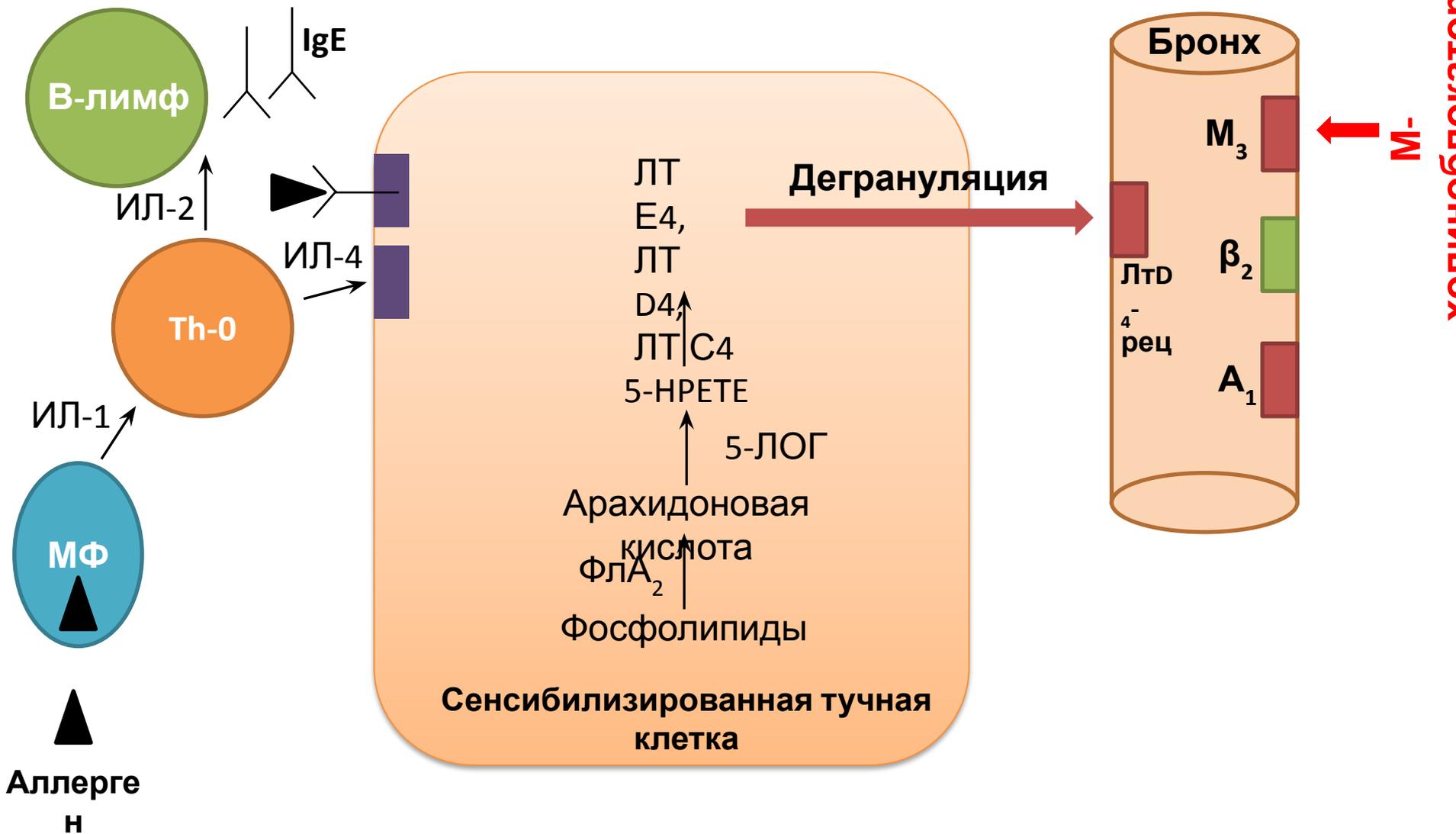
- а) бронходилатирующий;
- б) противовоспалительный за счет стабилизации мембран тучных клеток

**Показания к применению:**

купирование бронхоспазма и базисная терапия БА и ХОБЛ

**Побочные:** сухость во рту, запор, редко возникает суправентрикулярная тахикардия, задержка мочи у мужчин с аденомой предстательной железы, повышение внутриглазного давления у пациентов с закрытоугольной глаукомой, аллергические реакции

# Механизм действия М-холиноблокаторов



# Метилксантины

---

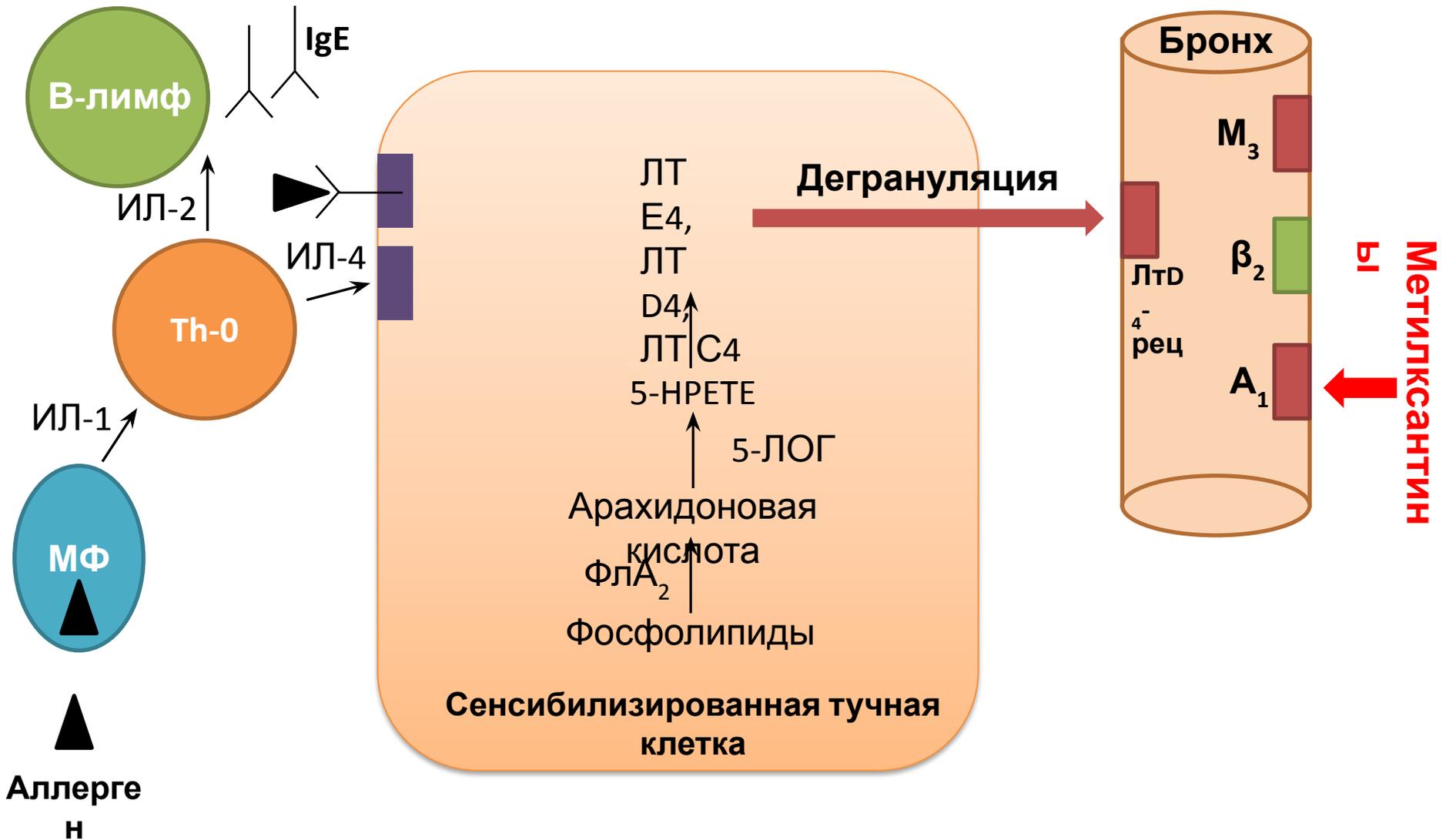
- Теофиллин
- Аминофиллин

**Механизм действия:** 1) Ингибирование ФДЭ III, IV и V типа, 2) блокада аденозиновых рецепторов 1 типа

## **Фармакологические эффекты:**

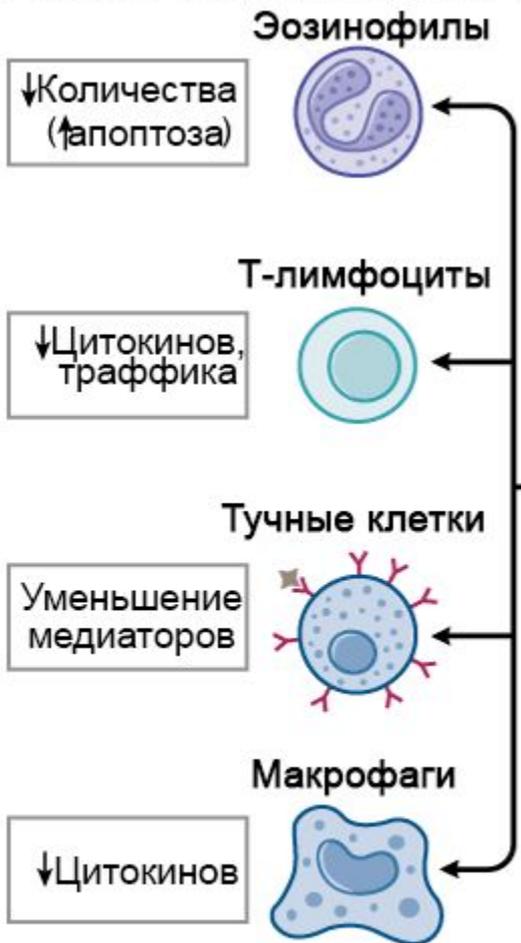
- Бронходилатация
- Вазодилатация
- Расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов
- Диуретический эффект
- Повышение сократимости скелетной мускулатуры
- Противовоспалительный эффект
- Увеличение мукоцилиарного клиренса
- Повышение сродства гемоглобина к кислороду
- Стимуляция ЦНС, возбуждение дыхательного и сосудодвигательного центров
- Повышение частоты и силы сердечных сокращений, улучшение AV-проводимости
- Торможение агрегации тромбоцитов
- Повышение секреции гастрина и соляной кислоты

# Механизм действия метилксантинов

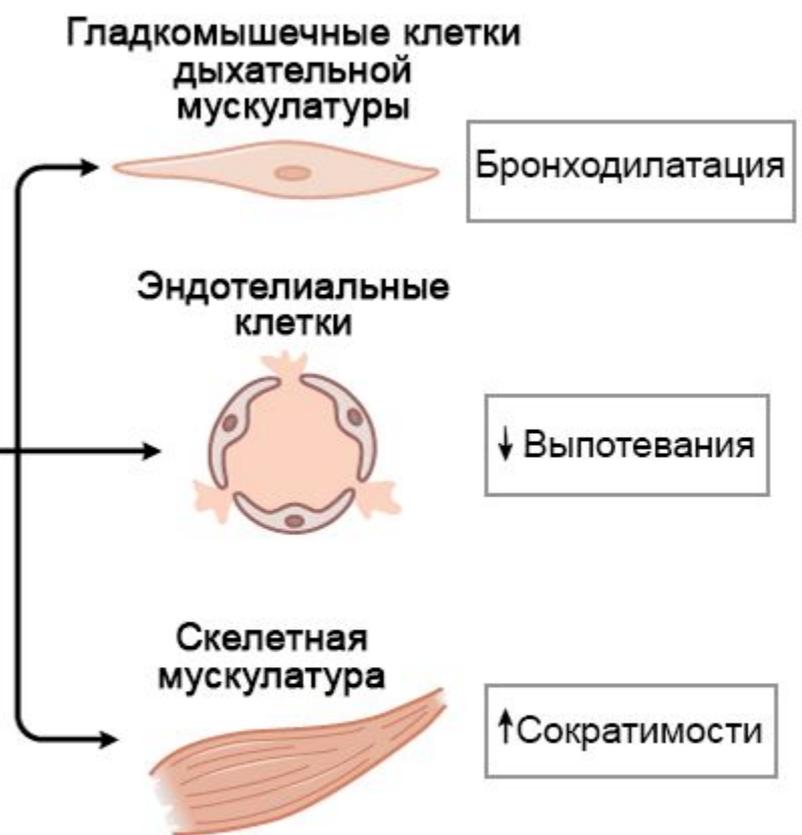


# Механизм действия и эффекты метилксантинов

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ КЛЕТКИ



## СТРУКТУРНЫЕ КЛЕТКИ



# Метилксантины

---

## **Применение:**

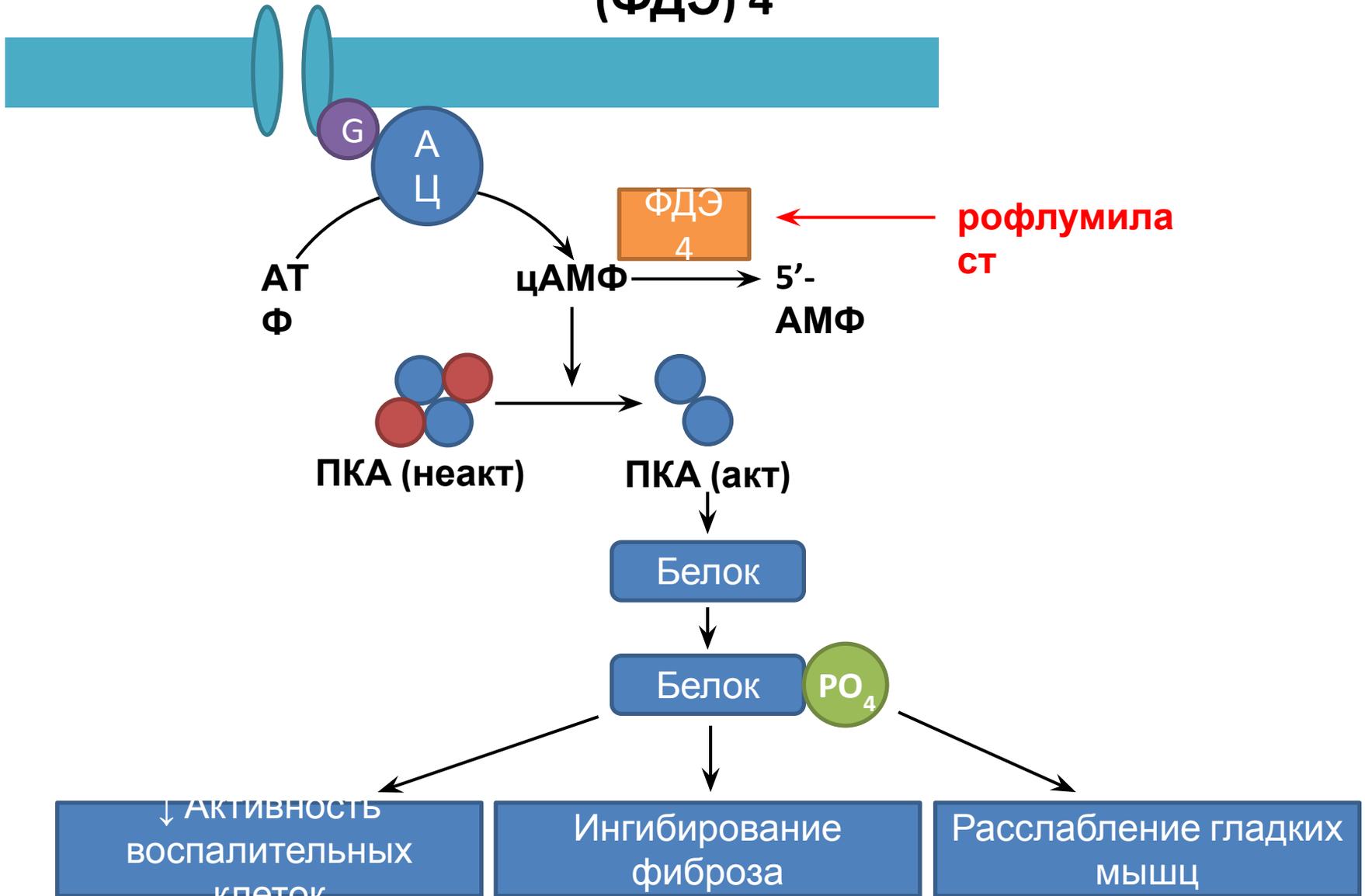
- Базисная терапия ХОБЛ и БА
- Легочная гипертензия
- Синдром ночного апноэ
- Хроническая цереброваскулярная недостаточность
- В комбинированной терапии хронических почечных заболеваний

## **Побочные эффекты (носят дозозависимый характер):**

- 15-20 мг/мл: анорексия, тошнота, рвота
- 20-30 мг/мл: тахикардия, нарушение ритма
- 25-30 мг/мл: бессонница, тремор рук, двигательное и психическое возбуждение, судороги
- 30-50 мг/мл: возможен летальный исход

# Механизм действия ингибиторов фосфодиэстеразы

(ФДЭ) 4



# Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 4

---

- **рофлумиласт**  
(даксас)

**Механизм действия:** за счет подавления активности ФДЭ 4 типа способствует внутриклеточному накоплению цАМФ.

**Применение:** поддерживающая терапия при лечении ХОБЛ тяжелого течения

**Побочные эффекты:**

- Головная боль, головокружение
- Тошнота, диарея, боли в животе
- Снижение аппетита, уменьшение массы тела
- Бессонница, тревожность

# Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС)

---

- Беклометазон
- Флунизолид
- Триамцинолон
- Будесонид
- Флутиказон
- Мометазон

## Основные фармакологические эффекты иГКС:

- ✓ противовоспалительный;
- ✓ антиаллергический
- ✓ Иммуносупрессорный
- ✓ Противошоковый

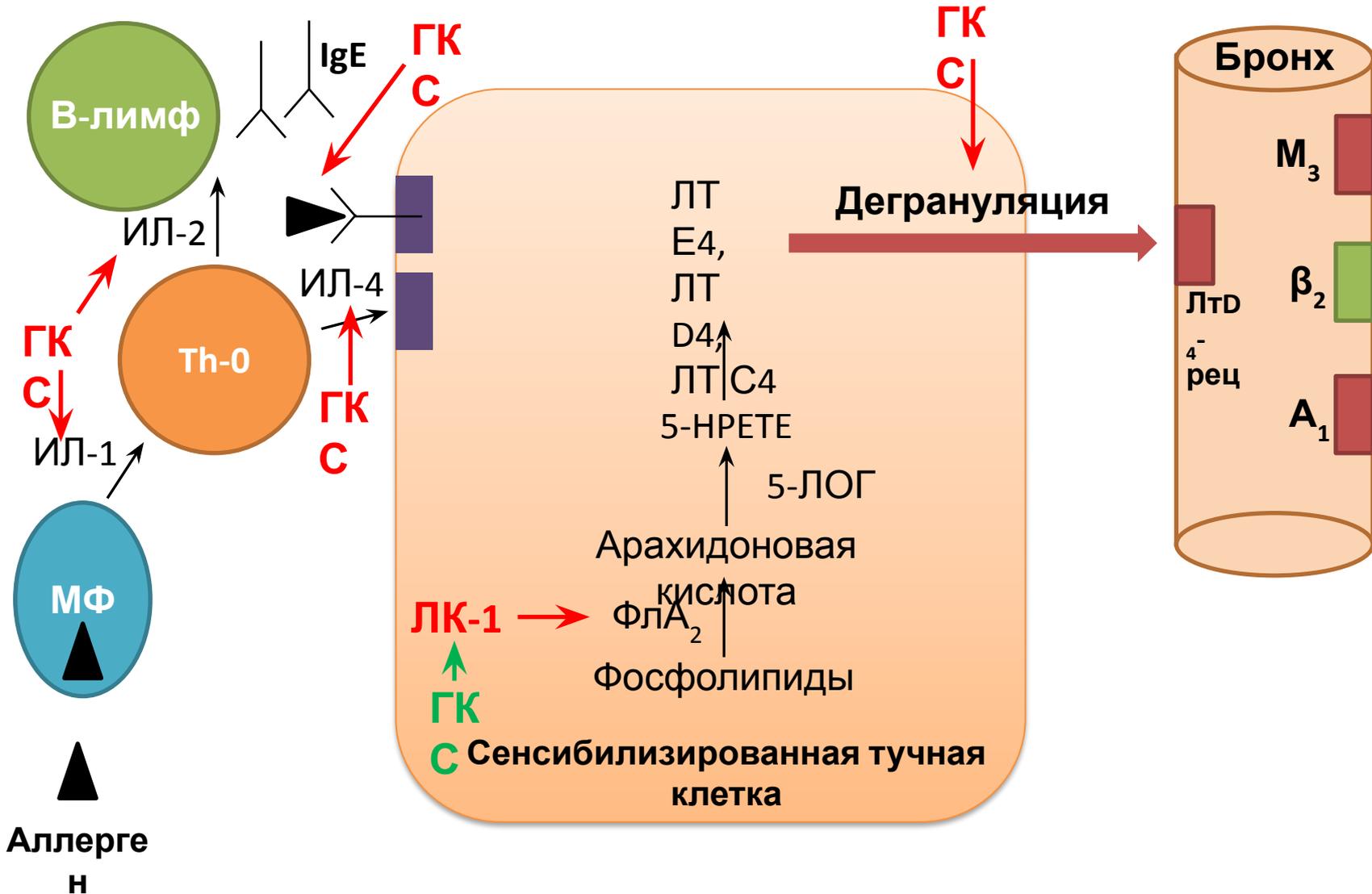
## Эффекты иГКС связаны с:

- Нарушением биосинтеза простагландинов и лейкотриенов
- Стабилизацией мембран тучных клеток
- Торможением миграции и активацией клеток воспаления
- Снижением проницаемости сосудов
- Уменьшением отека слизистой оболочки и продукции слизи
- Улучшением мукоцилиарного клиренса
- Повышением плотности и сродства  $\beta$ -адренорецепторов гладкой мускулатуры к катехоламинам

**Применение:** базисная терапия БА и ХОБЛ

**Побочные эффекты:** наиболее часто отмечается возникновение местных побочных эффектов в виде кандидоза полости рта и глотки, дисфонии и кашля. При использовании высоких доз есть риск развития системных побочных эффектов.

# Механизм действия иГКС



# Антилейкотриеновые препараты

---

- **Ингибиторы 5-липоксигеназы**  
Зилеутон\*
- **Блокаторы лейкотриеновых рецепторов**  
Зафирлукаст, Монтелукаст

\* - в настоящее время в РФ не

зарегистрирован  
**Механизм действия:** Зафирлукаст и Монтелукаст специфически блокирует рецепторы лейкотриенов в бронхах. Оказывают противовоспалительный эффект, который обусловлен препятствием действия лейкотриеновых медиаторов аллергического воспаления.

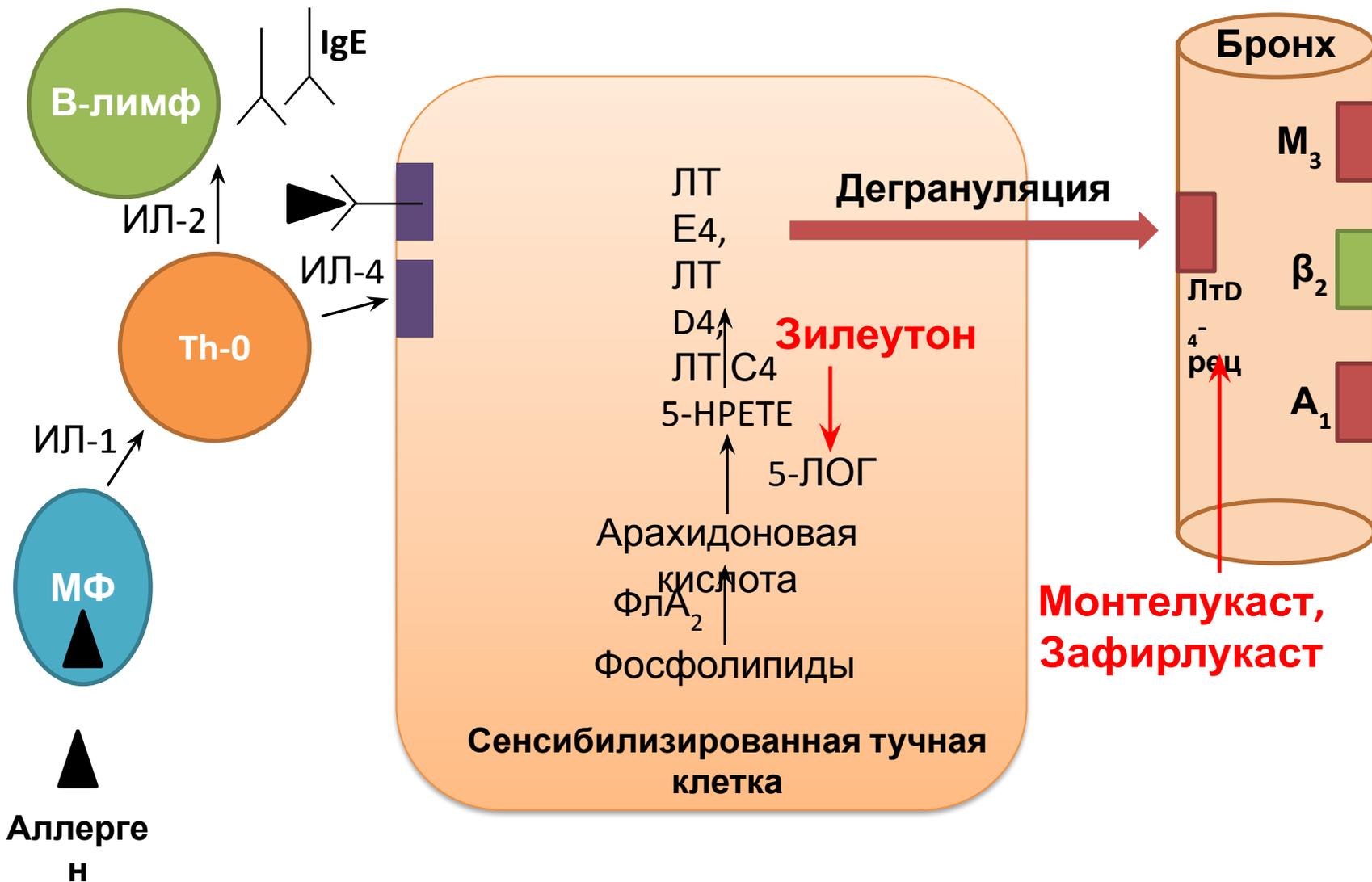
**Применение:** базисная терапия бронхиальной астмы

**Побочные эффекты:**

А) Монтелукаст – боли в животе, головные боли, аллергические реакции

Б) Зафирлукаст – аллергические реакции, повышение сывороточных трансаминаз. Обычно повышение трансаминаз носит транзиторный характер, а сохранение их повышенного уровня при длительном применении может являться признаком гепатотоксического действия препарата.

# Механизм действия антилейкотриеновых препаратов

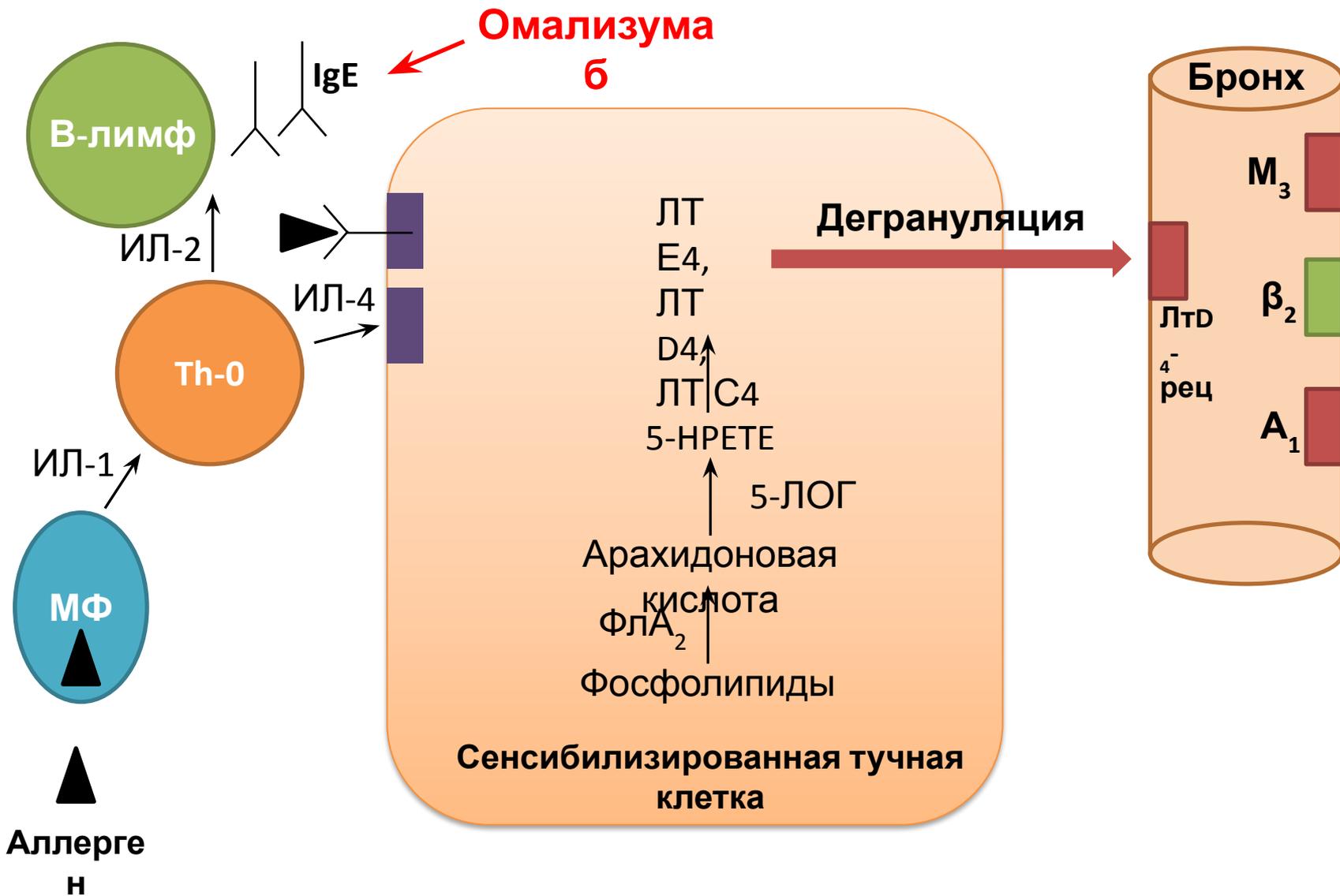


# Моноклональные АТ к иммуноглобулинам класса E

---

- **Омализумаб (ксорал)** – препарат рекомбинантный гуманизированных антител, состоящий из IgE-связывающих областей, выделенных из мышинных античеловеческих IgE, и присоединенного к ним человеческого IgG<sub>1</sub>.
- **Омализумаб** избирательно блокирует свободные циркулирующие молекулы IgE, препятствуя взаимодействию IgE с тучными клетками и базофилами, препятствуя запуску каскада аллергической реакции.
- Препарат назначают в качестве базисной терапии бронхиальной астмы пациентам **старше 12 лет** с высоким уровнем IgE в крови. Вводят омализумаб подкожно 1-2 раза в 4 недели. Монотерапия омализумабом не проводится, обычно в комбинации с ИГКС.
- **Побочные эффекты:** реакции в месте инъекции, малигнизация, вирусные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, головная боль и фарингит.

# Механизм действия моноклональных АТ к IgE



# Основные принципы терапии бронхиальной астмы (БА)

---

- **Устранение факторов, провоцирующих приступы БА.** Больным следует избегать контактов с аллергенами и другими раздражителями, отказаться от курения.
- **Медикаментозная терапия.** Включает группы препаратов для базисной (поддерживающей) терапии БА:
  - ✓ ингаляционные глюкокортикостероиды;
  - ✓ антагонисты лейкотриенов;
  - ✓ длительно действующие  $\beta_2$ -адреномиметики в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами;
  - ✓ метилксантины в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами;
  - ✓ кромоны;
  - ✓ системные глюкокортикостероиды;
  - ✓ антитела к иммуноглобулинам класса E.

# Основные принципы терапии бронхиальной астмы

---

(БА)

- **Ингаляционные ГКС (иГКС).** Считаются наиболее эффективными препаратами, уменьшают выраженность симптомов, улучшают качество жизни, работу легких, снижают гиперреактивность бронхов, выраженность воспаления в дыхательных путях, частоту и тяжесть обострений, препятствуют процессам ремоделирования в бронхах.
- **Антилейкотриеновые препараты.** Значительно менее эффективны, чем ГКС. В монотерапии применяются только при легких формах БА. Используют в комбинации с ГКС с целью уменьшения или не повышения дозы последних.
- **$\beta_2$ -адреномиметики длительного действия (БАМД).** В монотерапии не используются, только в комбинации с ГКС. Комбинация адреномиметиков и ГКС более эффективна, чем увеличение дозы ГКС в монотерапии.
- **Метилксантины.** Теофиллин не применяют в качестве препарата первого ряда. Использование теофиллина возможно в комбинации с ГКС, при неэффективности средних доз последних.
- **Кромоны.** Основное применение находят в педиатрической практике в начальной терапии легкой и среднетяжелой персистирующей БА. При отсутствии эффекта в течение 4-8 недель пациента переводят на ГКС.
- **Системные ГКС.** Применяются при тяжелой неконтролируемой форме БА. Выбирают обычно пероральные препараты.
- **Антитела к иммуноглобулинам класса E.** Применяют у пациентов с тяжелой аллергической формой БА, контроль над которой был достигнут с помощью ингаляционных ГКС.

# 5 шагов терапии БА согласно The Global Initiative for Asthma (GINA)

2014

- Выраженность симптоматики
- Обострения
- Побочные эффекты
- Функция легких
- Удовлетворенность пациента
- Диагноз
- Контроль над симптомами и факторами риска
- Техника применения ингаляционных форм ЛС
- Медикаментозная терапия
- Немедикаментозные

<http://www.ginasthma.org>



## Основные принципы терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

---

- **Бронхолитики.** Могут назначаться «по требованию» или на постоянной основе. Средствами первого ряда являются М-холиноблокаторы. Предпочтительно использовать комбинацию бронхолитиков, чем монотерапию.
- **Глюкокортикостероиды.** Их терапевтический эффект при ХОБЛ менее выражен, чем при бронхиальной астме, поэтому их применение при ХОБЛ ограничено определенными показаниями – фракция выдоха за 1 с менее 50% от должных значений + частые обострения заболевания. Предпочтительно комбинирование ГКС с бронхолитиками.
- **Антибактериальные средства** не назначают для профилактики при стабильном течении ХОБЛ.
- **Муколитики** назначают только пациентам со стабильным течением ХОБЛ при появлении вязкой мокроты. Препарат выбора – ацетилцистеин (АЦЦ).

### **Мукокинетики**

Стимулируют гастро-  
пульмональный рефлекс

**Препараты солодки,  
термопсиса, алтея**

### **Мукогидранты**

Способствуют гидратации  
секрета

**Калия йодид**

## **Мукоактивные препараты**

### **Комбинированного д-я**

Усиливают синтез ПАВ,  
снижают вязкость мокроты и  
стимулируют фун-ю ресничного  
эпителия

**Бромгексин, амброксол  
(лазолван)**

### **Муколитики**

гидролизуют дисульфидные  
связи между гликопротеинами  
слизи

**Ацетилцистеин (АЦЦ)**

# Противокашлевые средства

## Центрального действия

**Наркотического д-я**  
Стимулируют опиоидные рецепторы кашлевого центра продолговатого мозга, угнетая его активность

**Кодеин, морфин**

**Ненаркотического д-я**  
Угнетают активность дыхательного центра по неопиоидным механизмам  
**Бутамират (синекод)**

## Периферического действия

Угнетают афферентный компонент кашлевого рефлекса за счет местно-анестезирующего действия, обладают спазмолитическим эффектом

**Преноксдиазин (либексин)**

**NB!** Применяются при сухом мучительном непродуктивном кашле и подготовке пациента к бронхографии и бронхоскопии

**Спасибо за  
внимание!**