

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

- β_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 гиперреактивности бронхов

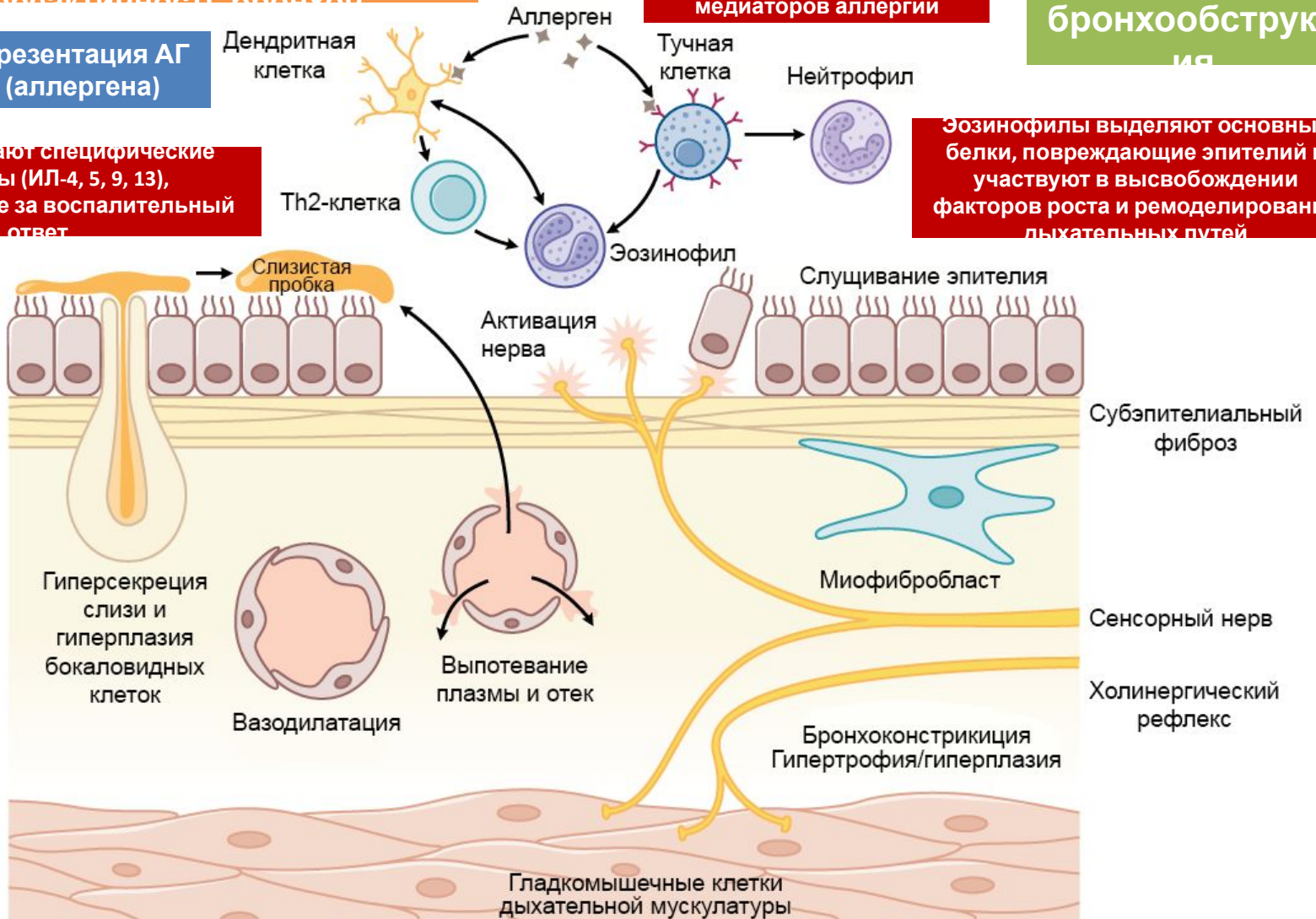
Презентация АГ (аллергена)

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

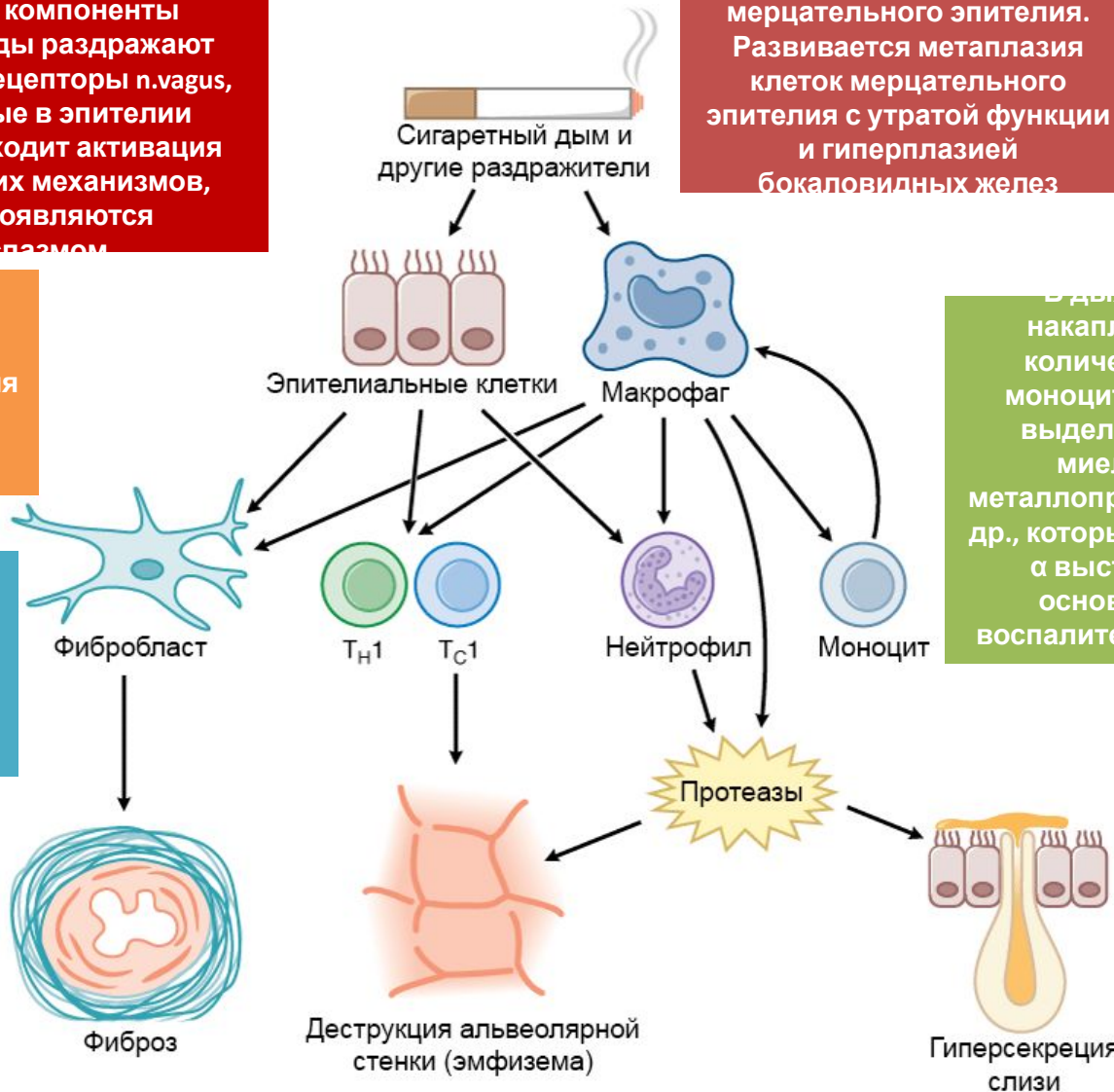
Нарушается функция мерцательного эпителия. Развивается метаплазия клеток мерцательного эпителия с утратой функции и гиперплазией бокаловидных желез

Развивается хроническое воспаление

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

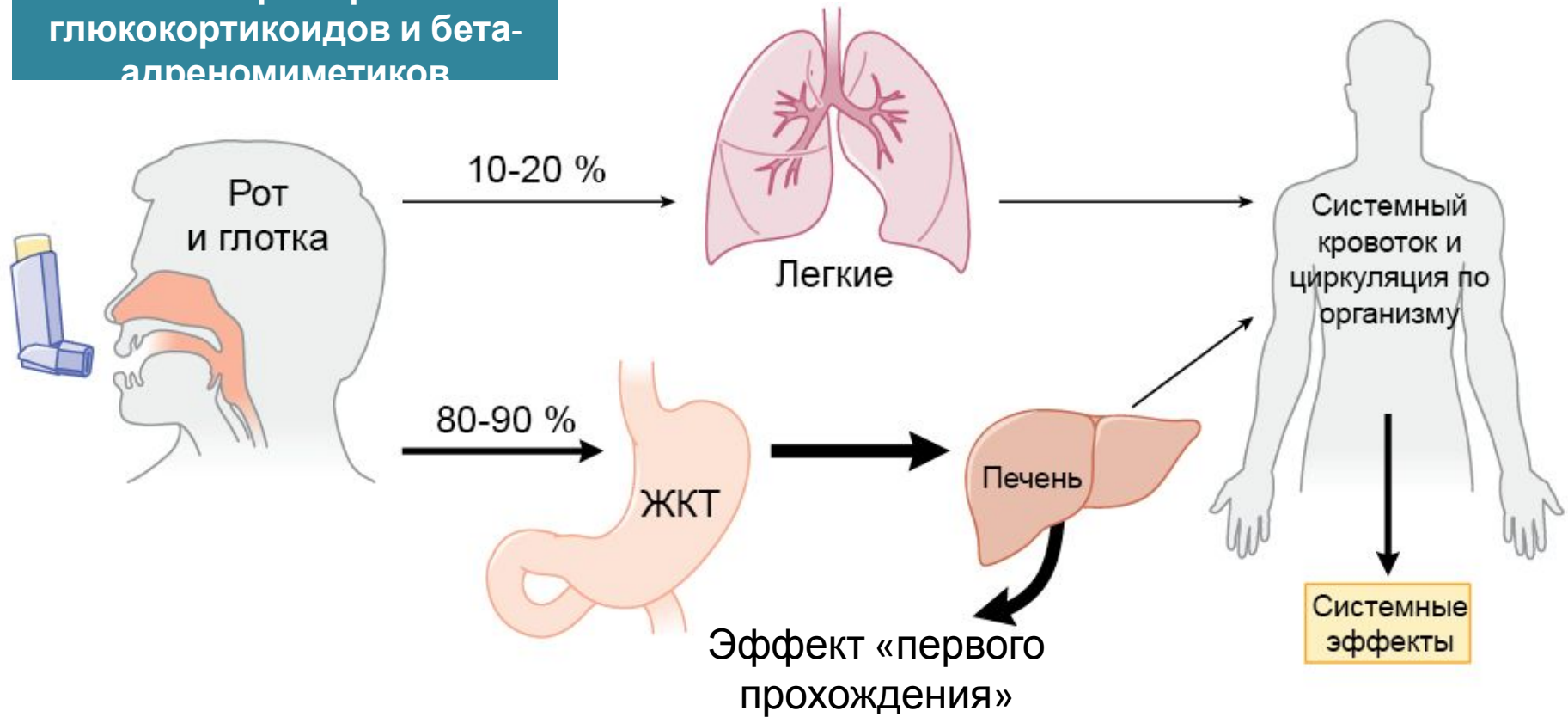
На первых этапах бронхиальная обструкция формируется за счет обратимого компонента – спазма гладкой мускулатуры бронхов

На поздних – за счет необратимых изменений: фиброза и эмфиземы



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

β_2 -адреномиметики

- **Короткого действия ***

Сальбутамол, Фенотерол

- **Длительного действия ****

- ❖ *с быстрым началом действия:* Формотерол

- ❖ *с медленным началом действия:* Салметерол

Механизм действия: стимуляция β_2 -адренорецепторов. Сальбутамол и салметерол являются частичными агонистами, а фенотерол и формотерол – полными.

Фармакологические эффекты:

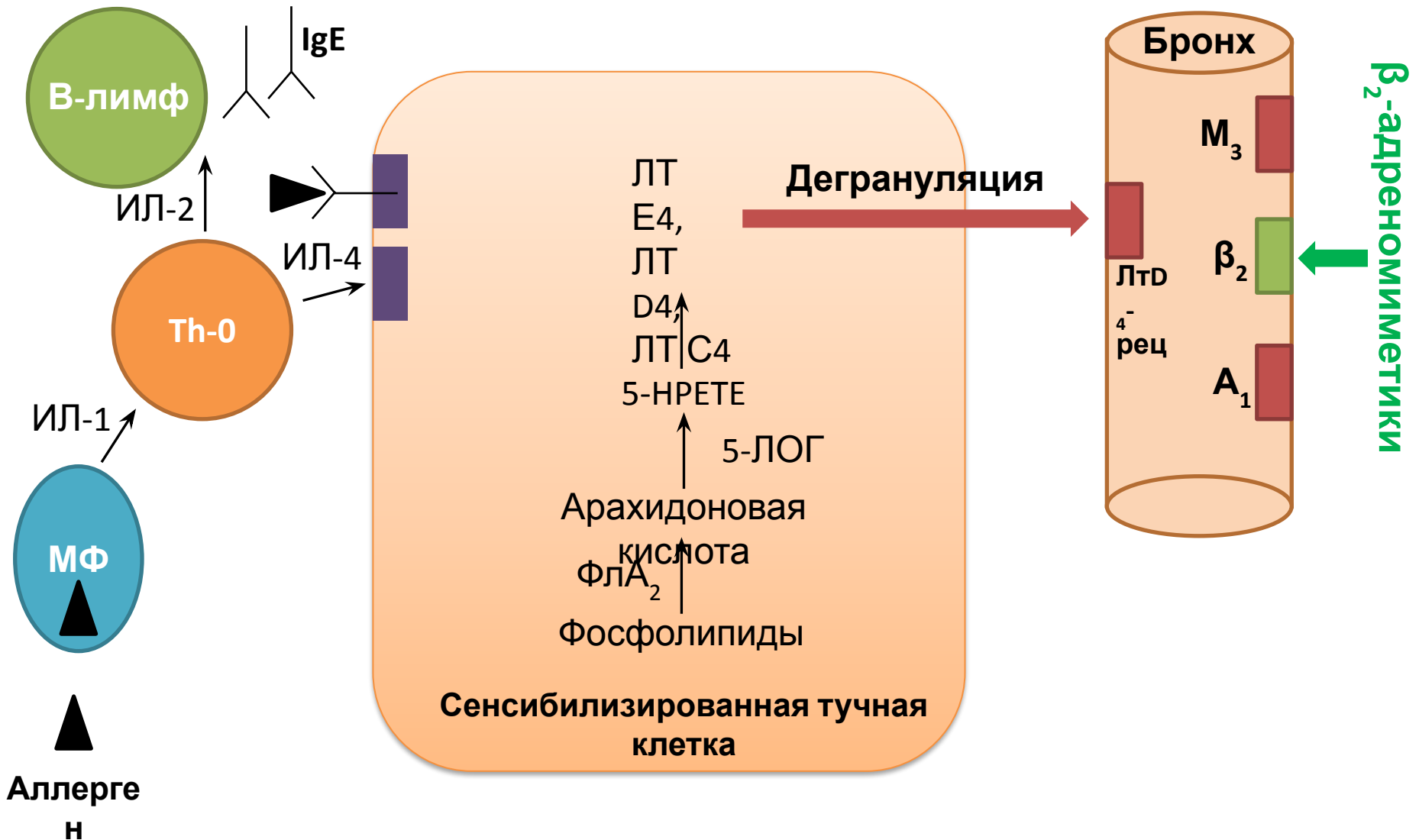
- **Бронходилатация и увеличение мукоцилиарного клиренса**
- Положительный ионотропный, хронотропный, дромотропный эффекты (за счет неабсолютной селективности)
- Вазодилатация
- **Мембраностабилизирующее действие**
- Повышение сократимости скелетной мускулатуры
- Усиление гликогенолиза, липолиза
- Расслабление 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 β_2 -адреномиметиков



β_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:

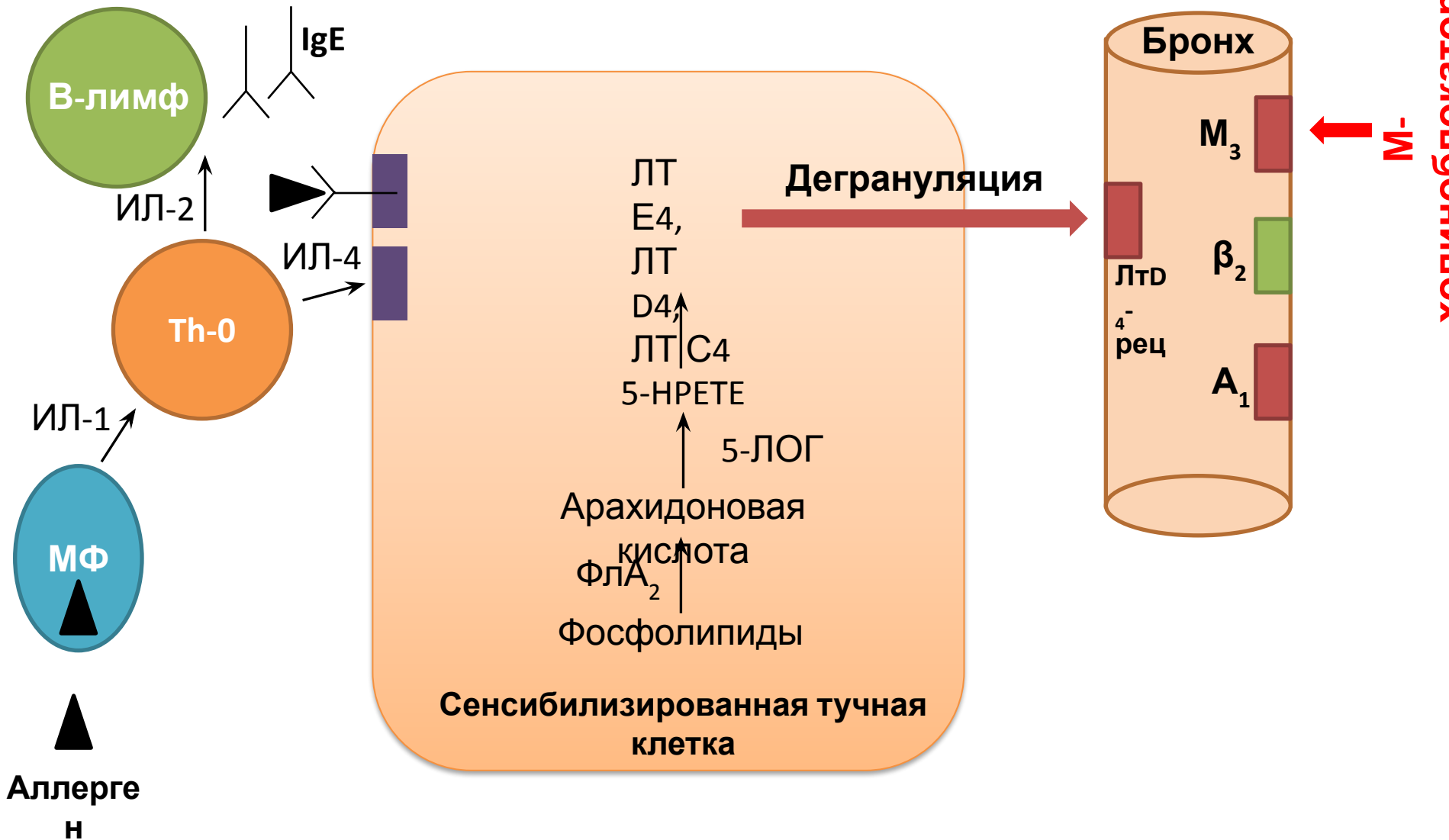
- а) бронходилатирующий;
- б) противовоспалительный за счет стабилизации мембран тучных клеток

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

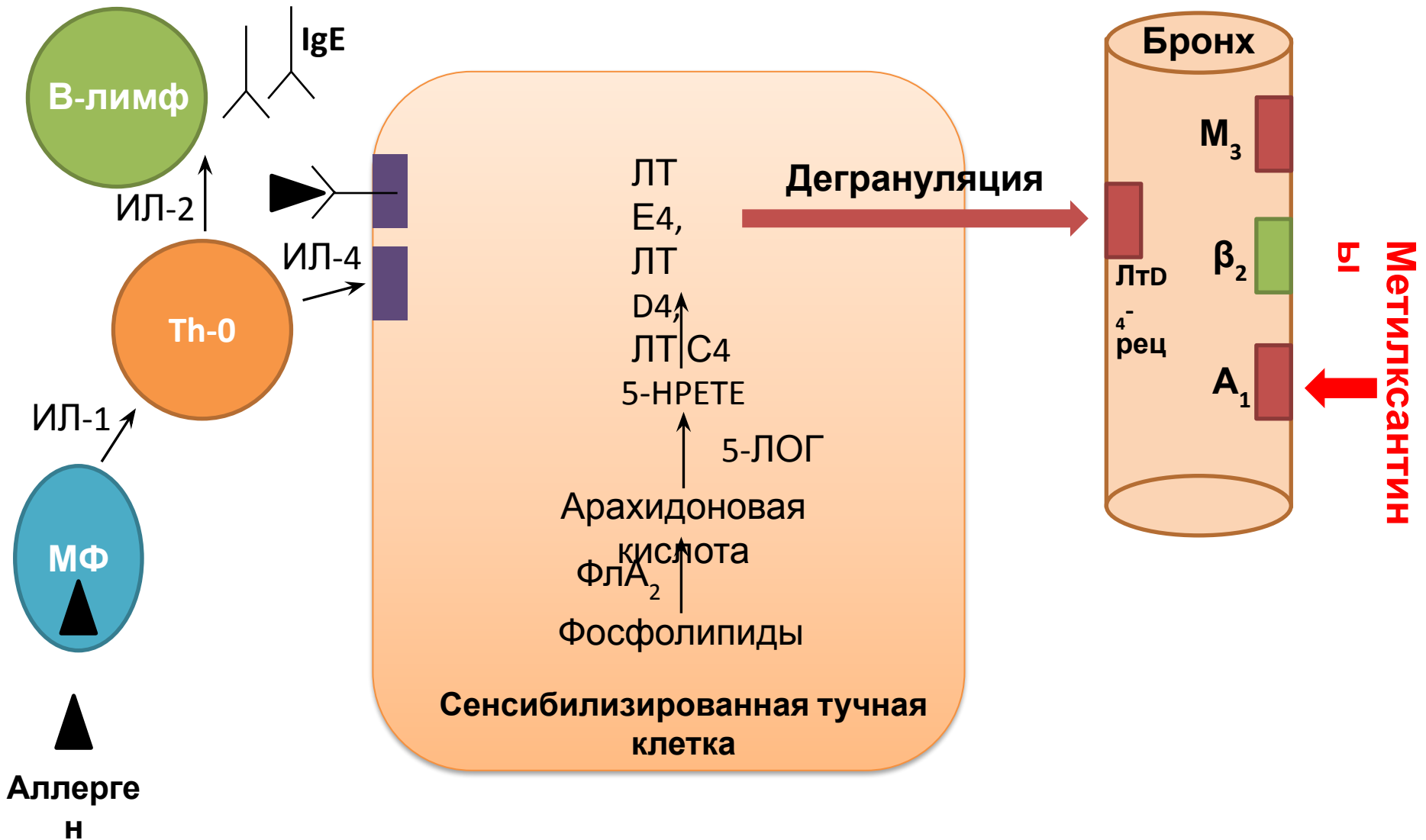
- Теофиллин
- Аминофиллин

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

Фармакологические эффекты:

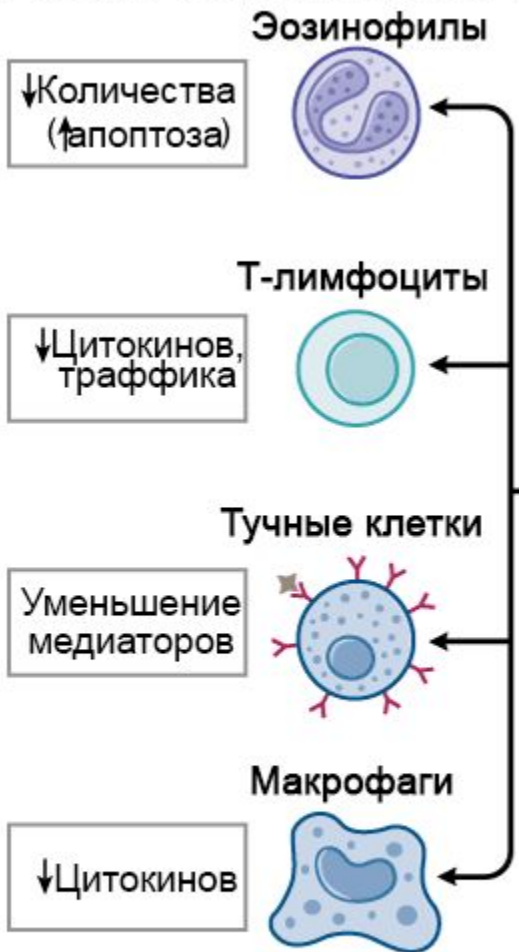
- Бронходилатация
- Вазодилатация
- Расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов
- Диуретический эффект
- Повышение сократимости скелетной мускулатуры
- Противовоспалительный эффект
- Увеличение мукоцилиарного клиренса
- Повышение сродства гемоглобина к кислороду
- Стимуляция ЦНС, возбуждение 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



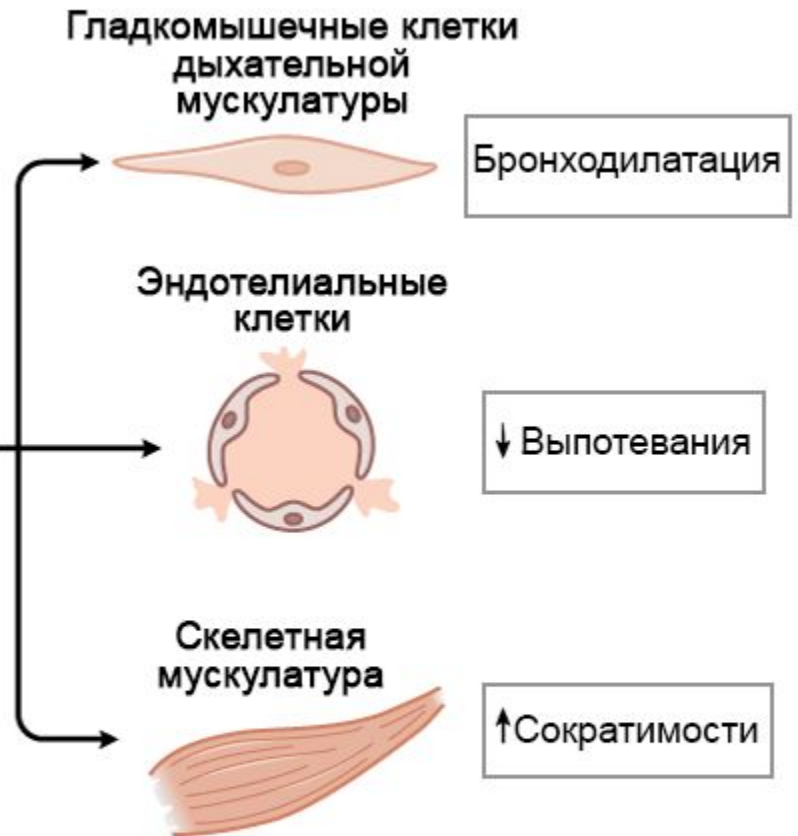
Механизм действия и эффекты метилксантинов

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ КЛЕТКИ



Теofilлин

СТРУКТУРНЫЕ КЛЕТКИ



Метилксантины

Применение:

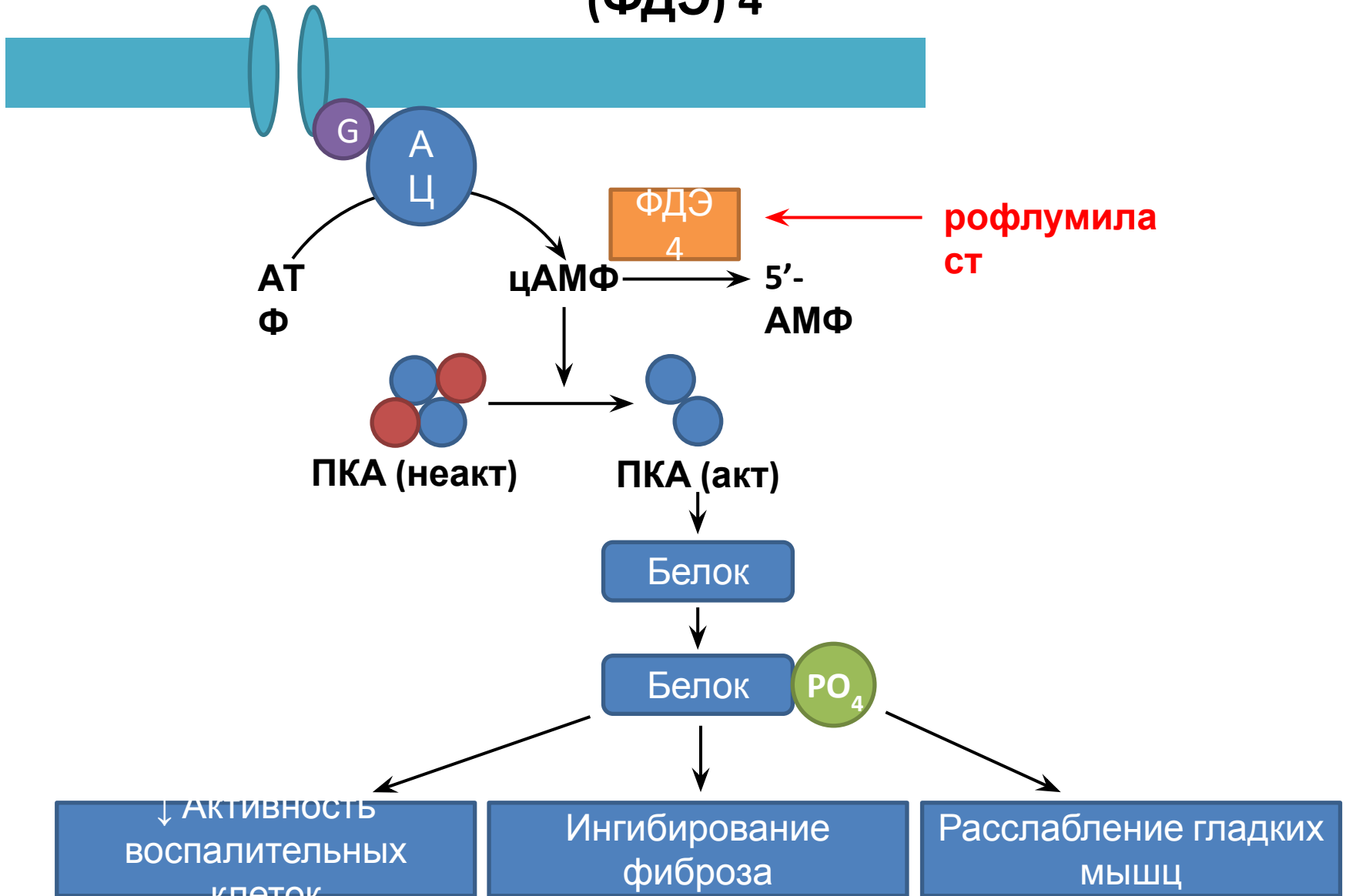
- Базисная терапия ХОБЛ и БА
- Легочная гипертензия
- Синдром ночного апноэ
- Хроническая цереброваскулярная недостаточность
- В комбинированной терапии хронических почечных заболеваний

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

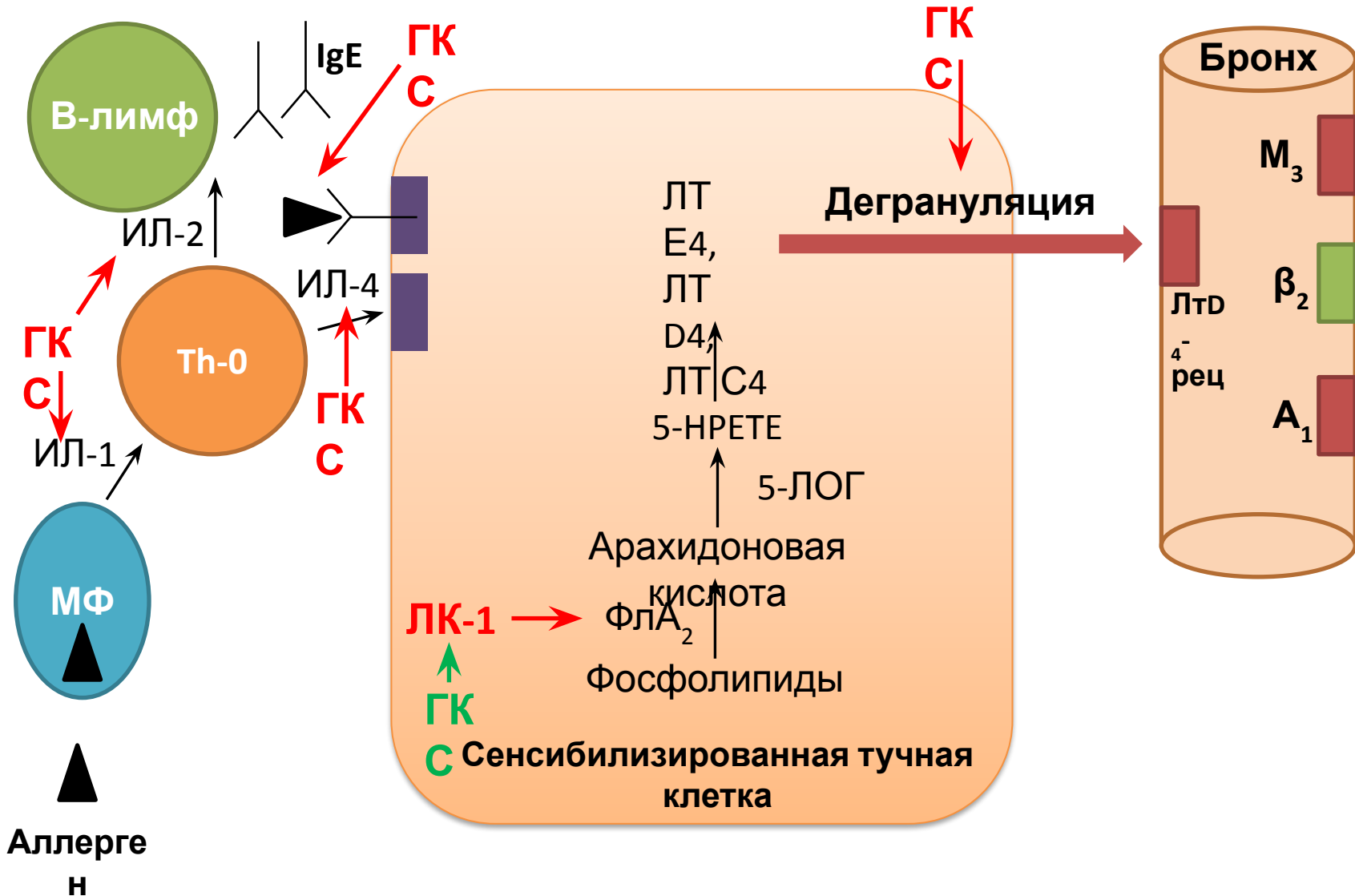
Эффекты иГКС связаны с:

- 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 β -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.

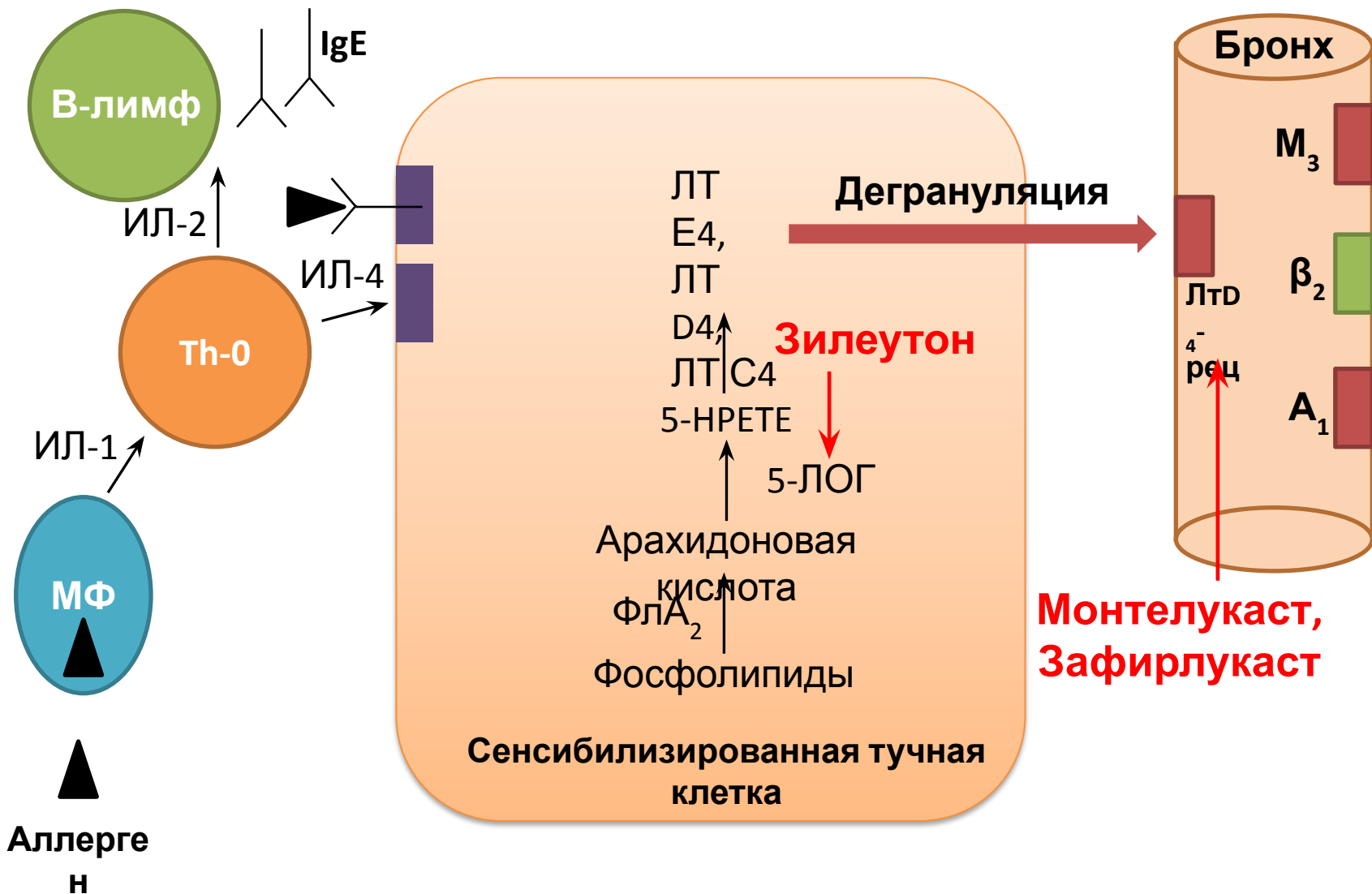
Применение: базисная терапия бронхиальной астмы

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.

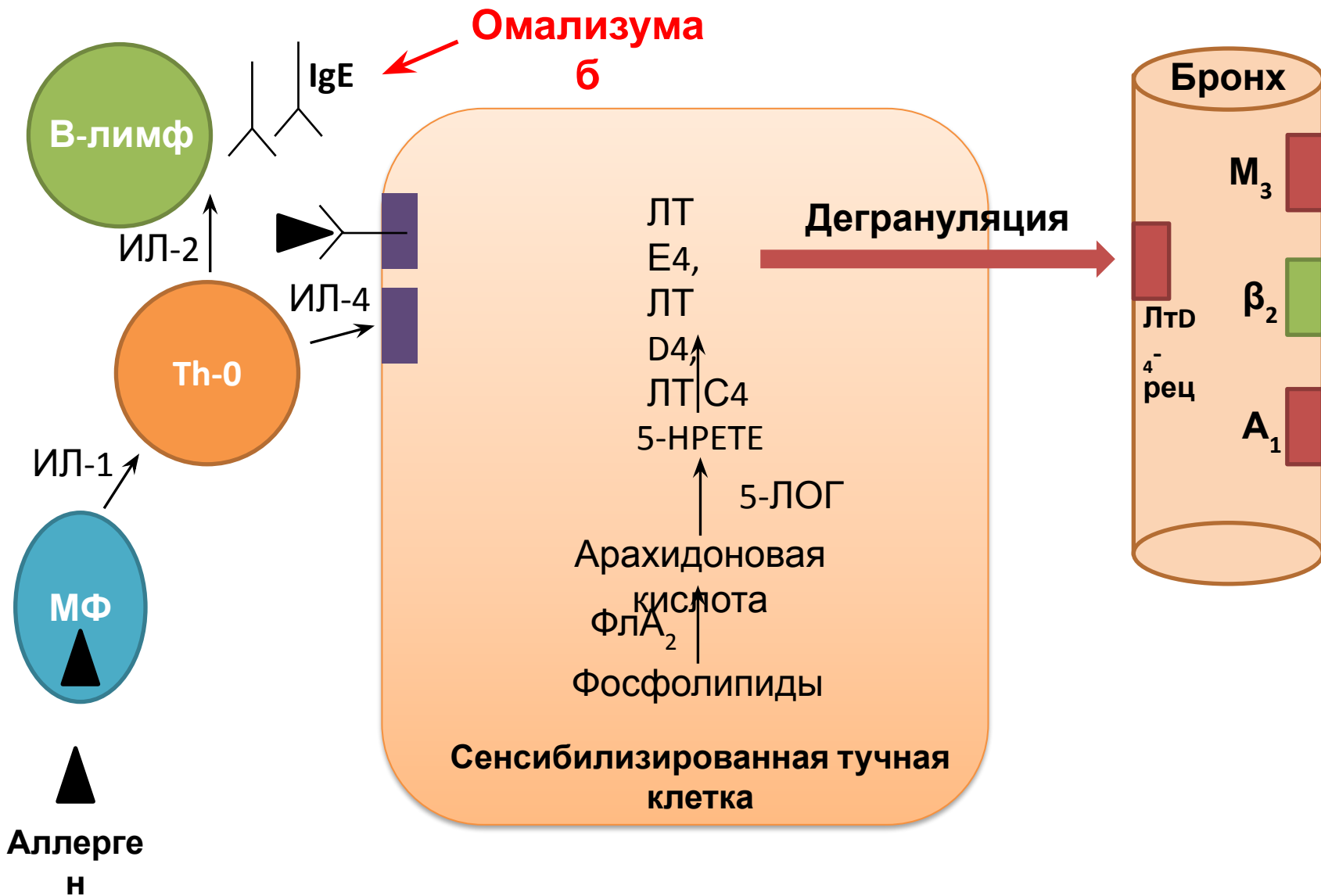
Механизм действия антилейкотриеновых препаратов



Моноклональные АТ к иммуноглобулинам класса Е

- **Омализумаб (ксорал)** – препарат рекомбинантный гуманизированных антител, состоящий из IgE-связывающих областей, выделенных из мышинных античеловеческих IgE, и присоединенного к ним человеческого IgG₁.
- **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 β_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.
- **β_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!**