

Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания

Презентацию подготовила:

Студентка III курса ФВМ 2 группы

Козлова Анна Николаевна

В этот раздел включены следующие группы:

- стимуляторы дыхания;
- противокашлевые средства;
- отхаркивающие средства;
- средства, применяемые при бронхоспазмах;
- средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности

Отхаркивающие средства



Отхаркивающие средства



Эта группа веществ предназначена для облегчения отделения слизи (*мокроты*), продуцируемой бронхиальными железами

Две разновидности отхаркивающих средств



рефлекторного действия



прямого действия

Рефлекторно действуют препараты *ипекакуаны* и препараты *термопсиса* (настои, экстракты). Содержащиеся в них алкалоиды при введении внутрь вызывают раздражение рецепторов желудка ⇒ рефлекторно увеличивается секреция бронхиальных желез ⇒ повышается активность мерцательного эпителия ⇒ усиливаются сокращения мышц бронхов.

Мокрота становится более обильной, менее вязкой, и отделение ее с кашлем облегчается.

*В высоких дозах отмеченные препараты рефлекторно вызывают рвоту
(для этих целей они не используются)*

К отхаркивающим средствам прямого действия относятся препараты, разжижающие секрет (*муколитические средства*)

Активным муколитическим средством является **ацетилцистеин** (*бронхолизин, мукогель*). Эффект связан с наличием в молекуле свободных сульфгидрильных групп, которые разрывают дисульфидные связи протеогликанов, что вызывает деполимеризацию и снижение вязкости мокроты. Разжижение и увеличение объема мокроты облегчают ее отделение.

Применяют ацетилцистеин ингаляционно, иногда парентерально. Созданы также пролонгированные препараты для приема внутрь (*АЦЦ-100, АЦЦ-200, АЦЦ-лонг*).

Из кишечника ацетилцистеин всасывается полностью, но биодоступность у него низкая (примерно 10%), так как большая часть препарата метаболизируется в печени при первом прохождении через нее.

Сходным по строению и действию препаратом является **карбоцистеин** (*бронхокод, мукодин*).

К эффективным муколитическим и отхаркивающим средствам относятся **амброксол** (*амбробене*) и **бромгексин**, имеющие сходное химическое строение.

Муколитическое действие препаратов обусловлено деполимеризацией мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты, что приводит к её разжижению.

Считают также, что фармакотерапевтический эффект обоих препаратов связан со стимуляцией продукции эндогенного поверхностно-активного вещества (сурфактанта), образующегося в альвеолярных клетках. При этом нормализуется секреция бронхиальных желез, улучшаются реологические свойства мокроты, уменьшается ее вязкость, облегчается выделение мокроты из бронхов.

Эффект развивается через 30 мин и сохраняется 10-12 ч. Вводят препараты внутрь. Из побочных эффектов иногда отмечаются тошнота, рвота, аллергические реакции.

К этой группе относятся также **препараты протеолитических ферментов** – *трипсин кристаллический, химотрипсин кристаллический, дезоксирибонуклеаза (ДНКазы)*. Препарат рекомбинантной α -ДНКазы выпускается под названием **пульмозим**. Применяется в качестве муколитика при муковисцидозе. Вводят ингаляционно.

Применяют также препараты, оказывающие *прямое действие на железы слизистой оболочки бронхов и усиливающие их секрецию*, например **калия йодид**.

Натрия гидрокарбонат также разжижает мокроту и несколько повышает бронхиальную секрецию.

Калия йодид и натрия гидрокарбонат назначают внутрь и ингаляционно (в аэрозоле), растворы трипсина кристаллического, химотрипсина кристаллического, ДНКазы - ингаляционно (в аэрозоле).

К отхаркивающим средствам относятся и препараты *корня алтея, корня истода, корня солодки, терпингидрат, натрия бензоат.*

Средства, применяемые при бронхоспазмах



В обычных условиях тонус мышц бронхов поддерживается за счет холинергических нервов, возбуждение которых приводит к бронхоспастическому эффекту. Симпатическая иннервация бронхов отсутствует. Однако в бронхах имеются неиннервируемые β_2 -адренорецепторы, на которые действует циркулирующий адреналин и вводимые извне адренотропные вещества. ***Стимуляция β_2 -адренорецепторов сопровождается бронходилатирующим эффектом.***

В процессе развития бронхоспастических состояний (в т.ч. бронхиальной астмы) возникает гиперреактивность бронхов к действию разнообразных стимулов, провоцирующих бронхоспазм. К их числу относятся аллергены, инфекция, химические вещества, вдыхание холодного воздуха, стресс и др.

В формировании воспалительной реакции большую роль играют т.н. *медиаторы воспаления*.

Они образуются в клетках эпителия бронхов, в тучных клетках, макрофагах альвеол, в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах. Тучные клетки легких обычно содержат гистамин, аденозин, хемотаксические факторы для нейтрофилов и эозинофилов. Воспалительный процесс индуцирует продукцию многих других медиаторов воспаления - лейкотриенов, простагландинов, тромбоксана, фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ).

Эти вещества оказывают бронхоспастическое действие, вызывают отек слизистой оболочки бронхов, повышают проницаемость сосудов, способствуют инфильтрации слизистой оболочки лейкоцитами, вызывают гиперсекрецию слизи.

Все это отягощает течение бронхоспазмов.

Поэтому тактика их лечения заключается в:

- ✓ устранении действия провоцирующих стимулов (если они известны);
- ✓ бронхолитической терапии;
- ✓ подавлении воспалительного процесса;

Исходя из имеющихся данных, препараты, применяемые для лечения бронхиальной астмы и других бронхоспастических состояний, можно представить в виде следующих групп.

Средства, применяемые при бронхоспазмах



Средства, расширяющие
bronхи (бронхолитики)

*Вещества, стимулирующие
 β_2 -адренорецепторы*

(сальбутамол, фенотерол, тербуталин,
изадрин, орципреналина сульфат,
адреналина гидрохлорид)

M-холиноблокаторы

(атропина сульфат, метацин,
ипратропия бромид)

*Спазмолитики миотропного
действия*

(теофиллин, эуфиллин)

Средства, обладающие
противовоспалительной и
бронхолитической активностью

*Стероидные противовоспалительные
средства*

(гидрокортизон, дексаметазон, триамцинолон,
беклометазон)

Противоаллергические средства

(кромолин-натрий, кетотифен)

*Средства, влияющие на систему
лейкотриенов*

А. Ингибиторы биосинтеза лейкотриенов
(ингибиторы 5-липоксигеназы) (зилеутон)

Б. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов
(зафирлукаст, монтелукаст)

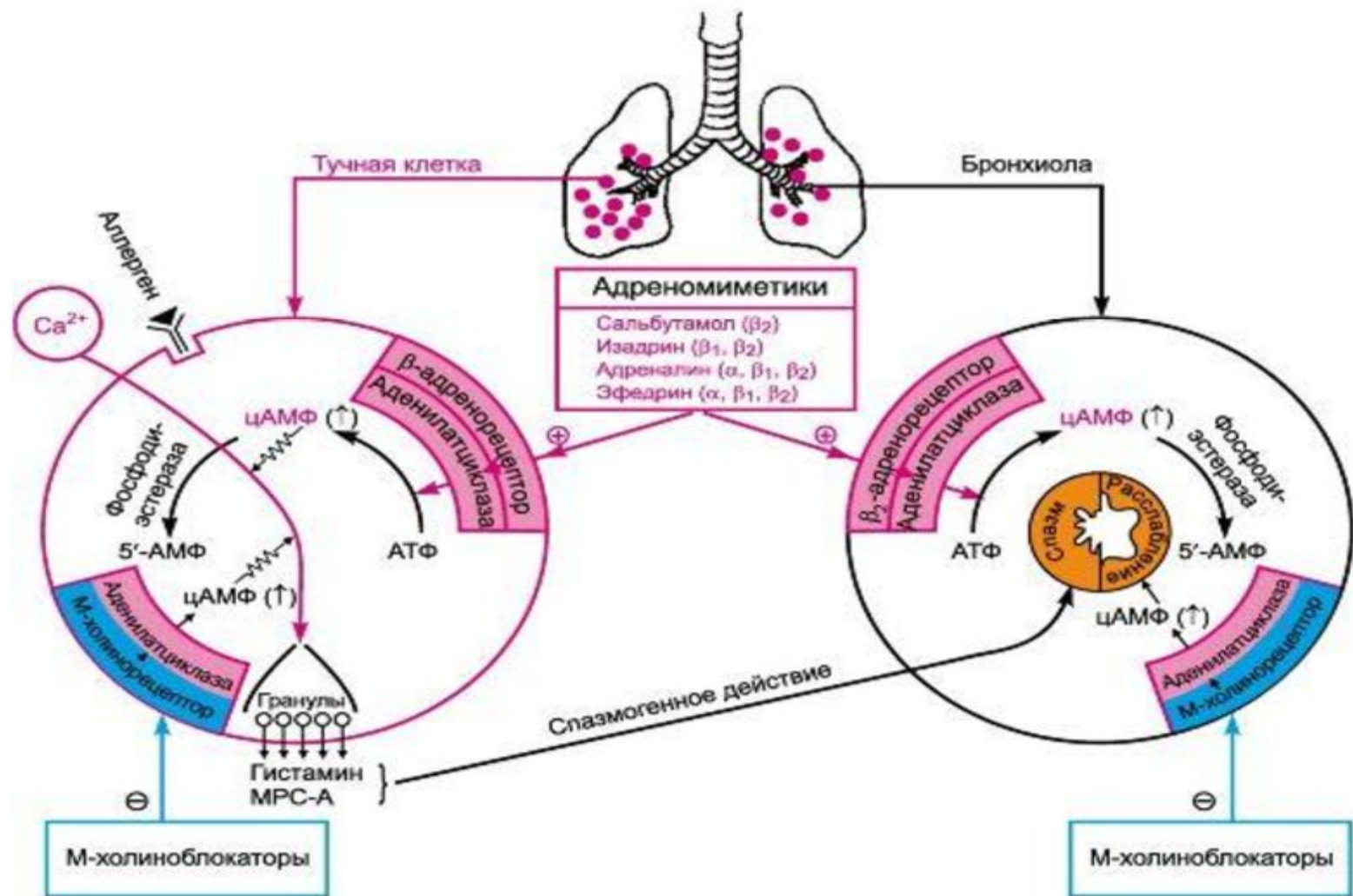
Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



Вещества, стимулирующие β_2 -адренорецепторы

Один из путей устранения бронхоспазма заключается в активация β_2 -адренорецепторов бронхов и связанной с ними аденилатциклазы \Rightarrow повышение внутриклеточного содержания цАМФ \Rightarrow уменьшается концентрацию ионов кальция внутри клеток \Rightarrow снижение тонуса гладких мышц бронхов.

Одновременно \Rightarrow под влиянием веществ с β_2 -адреномиметической активностью снижается высвобождение из тучных клеток соединений, вызывающих спазм бронхиол (гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии и др.)



Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



Вещества, стимулирующие β_2 -адренорецепторы

В настоящее время при бронхоспазмах применяют в основном препараты, возбуждающие преимущественно β_2 -адренорецепторы, - сальбутамол (вентолин, сальбен, сальгим, сальтос), фенотерол (беротек Н). Они в значительно меньшей степени вызывают тахикардию, чем β -адреномиметики неизбирательного действия. Их применяют обычно ингаляционно

β_2 -адреномиметики являются *быстродействующими бронходилататорами*. Кроме того, они способствуют отделению мокроты

β_2 -адреномиметики могут вызывать тремор, тахикардию, беспокойство, аритмию и другие побочные эффекты

Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



Вещества, стимулирующие β_2 -адренорецепторы

Одним из препаратов этой группы является также **изадрин** (изопреналина гидрохлорид), который стимулирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Он используется для устранения бронхоспазмов (ингаляционно). В связи с влиянием на β -адренорецепторы сердца изадрин может вызывать учащение и усиление сердечных сокращений. Артериальное давление при таком применении изадрина практически не изменяется.

Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



Вещества, стимулирующие β_2 -адренорецепторы

Несколько более выраженной тропностью к адренорецепторам бронхов обладает β -адреномиметик **орципреналина сульфат** (алупент). По бронхолитической эффективности он аналогичен изадрину, но действует более продолжительно. Влияет на β_2 - и β_1 -адренорецепторы. Вводят орципреналин парентерально, внутрь и ингаляционно в виде аэрозолей.

При бронхоспазмах нередко используют **адреналин**, влияющий на α - и β - (β_1 - и β_2 -) адренорецепторы. При подкожном введении он быстро купирует спазм бронхов разной этиологии, а также уменьшает отек слизистой оболочки. Действует непродолжительно. Из побочных эффектов возможны повышение артериального давления, тахикардия, увеличение минутного объема сердца.

Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



Вещества, стимулирующие β_2 -адренорецепторы

В качестве бронхолитика иногда используют симпатомиметик **эфедрин** (α - и β -адреномиметик непрямого действия). По активности он уступает адреналину, но действует продолжительнее. Применяется обычно с профилактической целью. Из побочных эффектов, помимо отмеченных для адреналина, наблюдается возбуждение ЦНС. Если оно выражено в значительной степени, его можно уменьшить применением седативных или снотворных веществ.

Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



М-холиноблокаторы

Вещества, блокирующие холинергическую иннервацию бронхов, особенно м-холиноблокаторы, обладают бронхолитической активностью

При этом происходит также снижение высвобождения из тучных клеток спазмогенных веществ

По активности при бронхиальной астме м-холиноблокаторы уступают адреномиметикам

Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



М-холиноблокаторы

Из этой группы препаратов применяют **атропина сульфат, платифиллин, метацин и ипратропия бромид**, являющиеся неизбирательными блокаторами м-холинорецепторов

Недостатками препаратов этой группы являются снижение ими секреции бронхиальных, слюнных и других желез, тахикардия, нарушение аккомодации

Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



М-холиноблокаторы

Выраженный эффект наблюдается при ингаляции **ипратропия** (*атровент*). Действие этого препарата наступает медленнее, чем у β -адреномиметиков; сохраняется около 6 ч. В ЦНС он не проникает. Также применяется **тиотропий**

Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



Спазмолитики миотропного действия

Расширение бронхов достигается, помимо их иннервации, применением препаратов, *действующих непосредственно на гладкие мышцы бронхиол.* Из миотропных спазмолитиков для бронхолитического действия используют препараты **теофиллина**, включая **эуфиллин** (*аминофиллин*).

Теофиллин снижает также давление в малом круге кровообращения, улучшает кровоток в сердце, почках и в головном мозге (при сужении сосудов). Обладает умеренным диуретическим эффектом. Стимулирует деятельность миокарда; потребность сердца в кислороде при этом возрастает. Оказывает возбуждающее влияние на ЦНС

Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



Спазмолитики миотропного действия

По эффективности препараты теофиллина сопоставимы с β -адреномиметиками. Однако следует учитывать небольшую терапевтическую широту теофиллина. Показано, что токсические концентрации вещества в крови превышают терапевтические всего в 2-4 раза. Поэтому дозировать препараты следует с осторожностью. В идеале желательно подбирать оптимальную дозу, сопоставляя концентрацию вещества в крови и выраженность эффекта.

Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики)



Спазмолитики миотропного действия

Теofilлин почти полностью всасывается из пищеварительного тракта. Метаболизируется в печени. Выводится почками. Следует учитывать, что теofilлин проходит через плаценту и выделяется с молоком кормящей матери.

Применяют препараты теofilлина внутрь, ректально и внутривенно. При назначении внутрь они могут вызывать диспепсические явления. Раздражающее действие наблюдается и при введении эуфиллина в прямую кишку. Побочные эффекты довольно разнообразны и возникают относительно часто. Возможны головная боль, головокружение, тошнота, рвота, задержка мочеотделения, аритмия, возбуждение, бессонница, в токсических дозах - судороги.

Средства, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью



Стероидные противовоспалительные средства

К таким препаратам относятся **глюкокортикоиды**. Показано, что они стабилизируют мембраны тучных клеток и их гранул, сенсibiliзируют β_2 -адренорецепторы и оказывают некоторое прямое бронхолитическое действие. Важное значение имеет наличие у глюкокортикоидов выраженной противовоспалительной и иммунодепрессивной активности, что весьма благоприятно сказывается на течении бронхиальной астмы.

Глюкокортикоиды применяют в виде аэрозолей (*беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, будесонид*) и внутрь для системного действия (*дексаметазон, триамцинолон и др.*). При необходимости внутривенно вводят гидрокортизон.

Средства, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью



Противоаллергические средства

Синтетический противоаллергический препарат **кромолин-натрий** (динатрия хромогликат, интал, кропоз). Принцип его действия заключается в том, что он блокирует вход в тучные клетки ионов кальция и стабилизирует мембрану тучных клеток и их гранул \Rightarrow препятствование процессу дегрануляции тучных клеток и высвобождению из них спазмогенных веществ (гистамина, МРС-А и др.)

Кромолин-натрий применяют для профилактики приступов бронхиальной астмы. Вводят его ингаляционно.

Средства, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью



Противоаллергические средства

Сходным с кромолин-натрием препаратом является **недокромил**.

К противоаллергическим препаратам относится также **кетотифен** (*задитен*). По имеющимся представлениям, он тормозит высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток. Применяют его для предупреждения приступов бронхиальной астмы, а также при сенной лихорадке, рините и других аллергических реакциях немедленного типа

Из побочных эффектов отмечается седативное действие, иногда тромбоцитопения

Средства, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью



Средства, влияющие на систему лейкотриенов.

А. Ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы)

Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты при участии ряда ферментов. Одним из ключевых ферментов этого пути является 5-липоксигеназа. Имеются избирательные ингибиторы 5-липоксигеназы (**зилеутон**). На циклооксигеназу этот препарат не влияет. Поэтому все эффекты зилеутона связаны с угнетением биосинтеза лейкотриенов. Последнее в основном проявляется противовоспалительным эффектом, а также расширением бронхов.

Вводят препарат внутрь. Всасывается он быстро. Жирная пища улучшает абсорбцию зилеутона. Он энергично метаболизируется при первом прохождении через печень (образуются глюкурониды). Максимальная концентрация в плазме крови определяется через

Средства, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью



Средства, влияющие на систему лейкотриенов.

Б. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

Зафирлукаст – избирательно, эффективно и длительно блокирует лейкотриеновые рецепторы. При этом возникает выраженное противовоспалительное действие. При бронхиальной астме это проявляется уменьшением проницаемости сосудов, снижением отека слизистой оболочки бронхов, подавлением секреции густой, вязкой мокроты. Одновременно отмечается расширение бронхиол. Препарат вводят внутрь (эффективен и при ингаляции).

Отмечено, что зафирлукаст ингибирует микросомальные ферменты, в связи с чем влияет на метаболизм и, следовательно, на фармакокинетику многих других лекарственных средств. Клинический эффект развивается медленно (около 1 сут). Поэтому используется зафирлукаст для профилактики и при длительном лечении бронхиальной астмы. Для купирования бронхиальной астмы препарат непригоден. Он может быть использован в качестве дополнения к быстродействующим антиастматическим препаратам (β -адреномиметикам, глюкокортикоидам). Зафирлукаст может быть назначен при аллергическом рините.

Средства, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью



Средства, влияющие на систему лейкотриенов.

Б. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

К блокаторам лейкотриеновых рецепторов относится также **монтелукаст** (*сингулер*). Он является избирательным антагонистом лейкотриена D₄. От зафирлукаста отличается также тем, что не ингибирует микросомальные ферменты печени и поэтому не влияет на продолжительность действия других веществ.

Вводится внутрь, всасывается быстро

Спасибо за внимание!