



ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Лекция для студентов СПО



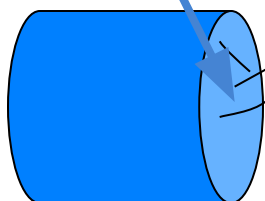
Кашель является защитным механизмом, способствует удалению из дыхательных путей избыточного секрета бронхиальных желез, инородных тел

Кашель возникает рефлекторно в ответ на стимуляцию чувствительных рецепторов слизистой оболочки верхних дыхательных путей и бронхов

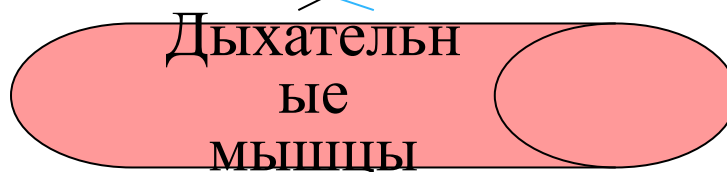
Механизм действия противокашлевых средств (подавление кашлевого рефлекса)



Периферического действия – уменьшение рефлекторной стимуляции



Центрального действия



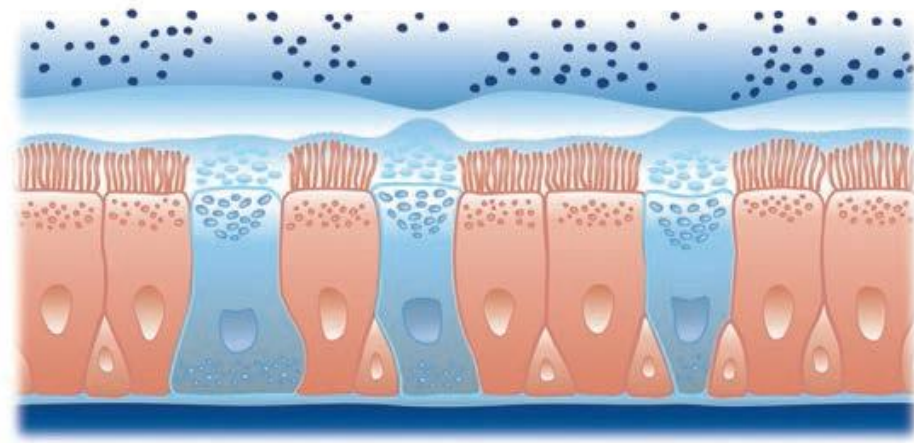
Роль **кашлевого рефлекса**
и **мукацилиарного**
клиренса в процессах
дренирования
дыхательных путей:

В физиологических
условиях

Вспомогательную

Основную

- * работа мерцательного эпителия слизистых,
- * перистальтика мелких бронхиол
- * реологические свойства секрета – низкая вязкость и хорошая текучесть



При **несостоятельности**
физиологических механизмов

Единственно эффективный
механизм санации бронхов

Несостоятельность

- * функциональные и структурные нарушения мерцательного эпителия
- * гиперпродукция слизи с увеличением вязкости + ухудшение текучести

ЛС, применяемые при заболеваниях, сопровождающихся кашлем

Муколитики



Противокашлевые средства



Отхаркивающие средства

Непродуктивный
и
навязчивый,
болезненный

продуктивный
с мокротой
вязкой,
тягучей

сухой

Другие причины кашля: (мучительный, навязчивый, малопродуктивный кашель, сочетающийся с болью в груди, одышкой)

При заболеваниях

- * ЛОР–органов (грипп, сухой плеврит, ларингит, фарингит, трахеит, острый бронхит) в результате раздражения периферических рецепторов n.vagus может возникать **рефлекторный кашель**;
- * сердца, органов средостения,
- * пищевода,
- * При некоторых органических заболеваниях ЦНС развивается **кашель центрального генеза**;
- * При невротических реакциях, психо-эмоциональном напряжении и стрессе развивается **кашель центрального генеза**.

Противокашлевые средства
центрального действия

Противокашлевые средства
периферического действия

Наркотические

Кодеин
Кодеина фосфат
Этилморфин
(дионин)
Декстрометорфан

**Кодеинсодержащие
препараты** (Пр. №

562н
от 17 мая 2012 г.):
Гликодин (сироп),
Коделак (табл.,
сироп),
Кодтерпин (табл.),
Терпинкод (табл

Ненаркотические

Бутамират
Глауцин
Окселадин
Пентоксиверин

Преноксдиазин
(либексин)
Фалиминт
(ацетиламинонитро-
пропоксибензен)

Противокашлевые средства, содержащие кодеин, кодеина ф-т список II (пост. № 681), не более 0,2 на рецепт

Препарат	Состав
«Кодтерпин»	Кодеина 15 мг, натрия гидрокарбоната 250 мг, терпингидрата 250 мг
«Таблетки от кашля»	Кодеина 20 (10) мг, травы термопсиса 10 (20) мг, натрия гидрокарбоната 200 мг, корней солодки 200 мг
«Коделак»	Кодеина 8 мг, травы термопсиса 20 мг, натрия гидрокарбоната 200 мг, корней солодки 200 мг



Нежелательные эффекты наркотических противокашлевых средств

- * вызывают зависимость – применение в виде монопрепаратов ограничено!
- * угнетают ДЦ
- * вызывают сонливость
- * обстипацию кишечника, запор
- * сухость слизистых оболочек бронхов
- * сгущают мокроту
- * ↑ тонус гладкой мускулатуры бронхов
- * ↓ активность волосков мерцательного эпителия
- * ухудшают удаление мокроты из бронхов

Декстрометорфан:

- * робитуссин
- * туссин плюс (гвайфенезин + декстрометорфан),
- * колдрекс найт (декстрометорфан + парацетамол + прометазин)
- * Гликодин, алекс плюс (декстрометорфан + терпингидрат + левоментол)



Не оказывает

- * наркотического,
- * снотворного,
- * болеутоляющего и действия.

Обладает незначительным обстипационным эффектом




противокашлевые средства центрального действия, необладающих свойствами опиатов



МНН	Коммерческое наименование
Глауцин	Глаубент, Бронхолитин (+эфедрин+ экстр. шалфея/душицы) Broncholitine: Glaucinum+ Ephedrinum+ [oleum Ocimi vulgaris])
Окселадин	Пакселадин, тусупрекс
Бутамират	Синекод, стоптуссин, омнитус
Пентоксиверин	седотуссин

Дополнительные эффекты ненаркотических противокашлевых средств



<p>Бутамират ^{ОТС}</p>	<ul style="list-style-type: none">• Слабый отхаркивающий• Противовоспалительный• Бронхолитический
<p>Окселадин ^{ОТС}</p>	<ul style="list-style-type: none">• Слабое отхаркивающее• Бронхолитическое
<p>Глауцин (алкалоид мачка желтого)</p> 	<ul style="list-style-type: none">• Спазмолитическое - блокирует рецепторы напряжения бронхов• Седативное,• α-блокирующее действие, снижение АД, головокружение
<p>Пентоксиверин</p>	<ul style="list-style-type: none">• Местноанестезирующее• Седативное, снижение психомоторных реакций• М-холиноблокирующее

Противокашлевые средства периферического действия

ЛС, воздействующие на **периферический отдел** кашлевого рефлекса



Обволакивающие средства (симптоматические):
сборы; сиропы; мед; чай;
таблетки для рассасывания,
содержащие
растительные экстракты,
глицерин

Регидратанты
(увлажнение
слизистых)
Аква-марис,
Салин, Физиомер



Противокашлевые средства периферического действия

Препарат	Свойства/нежелательные эффекты
Преноксдиазин (либексин)	Местноанестезирующее Умеренно подавляет активность кашлевого центра α-блокирующее действие
Фалиминт	Умеренное местноанестезирующее Антисептическое
Ментолсодержащие препараты	Антисептическое Легкое местное обезболивающее Рефлекторное угнетение дыхания
Ренгалин ^{OTC}	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ спазмы в бронхах • ↓ болевые ощущения. • противоотечное действие



Микстура:

- настой травы термопсиса (herba Thermopsideis, 1:300),
- капли нашатырно-анисовые (Liquor Ammonii anisatus, Р. Д. 5 кап),
- натрия бензоат (Natrii benzoas Р.Д. 0,2),
- алтея сироп (Sirupus Althaeae)

-
- натрия бензоат (Natrii benzoas Р.Д. 0,2),
 - капли нашатырно-анисовые (Liquor Ammonii anisatus, Р. Д. 5 кап),
 - алтея сироп (Sirupus Althaeae).

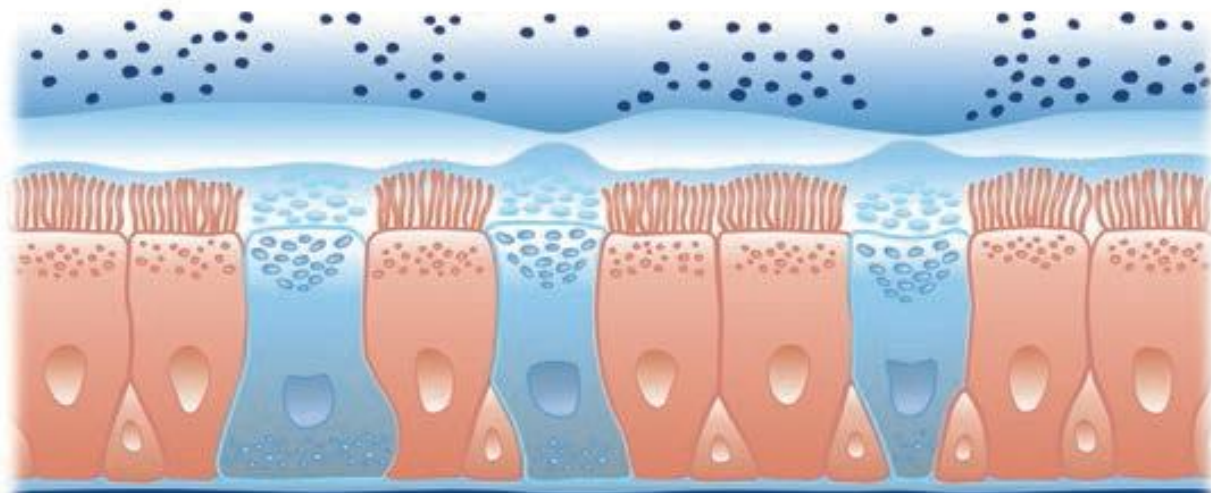
Задача III.7

ОПРЕДЕЛИТЬ ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА А–В (либексин, кодеин, глауцин)

Препарат	Свойства	А	Б	В
Эффективность при кашле		++	+	+
Понижение возбудимости кашлевого центра		+	+	–
Блокада периферических рецепторов кашлевого рефлекса		–	–	+
Способность угнетать дыхательный центр		+	–	–
Способность вызывать привыкание и лекарственную зависимость		+	–	–

Задача 1. У больного хронический бронхит с кашлем и хронический запор. Какой из препаратов, преноксдиазин (либексин) или кодеин, можно рекомендовать в качестве противокашлевого средства?

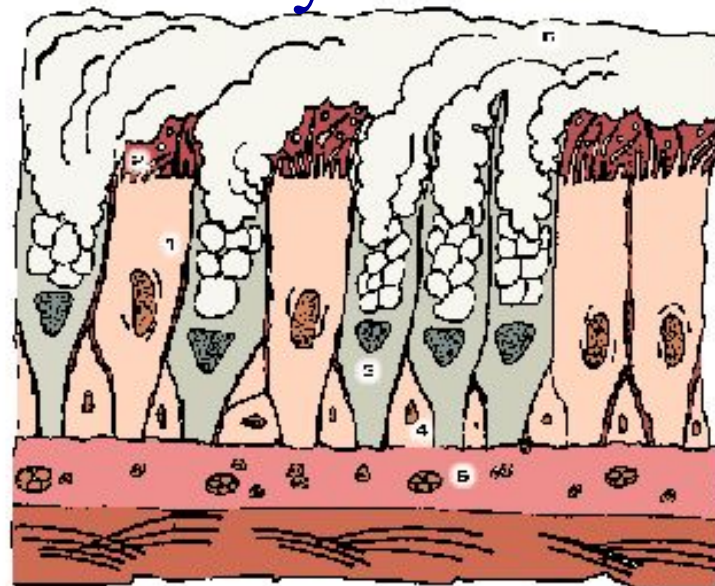
Задача 2. Девочка 12 лет, имеющая склонность к гипотонии, по поводу острого бронхита принимала противокашлевое средство в таблетках. На 3-й день лечения при попытке встать утром с постели потеряла сознание.



Средства, облегчающие отделение мокроты

Отхаркивающие (секретомоторные) и муколитические (секретолитические) средства - симптоматическая терапия – устранение обтурации бронхов слизистой пробкой

При воспалении развиваются функциональные и/или структурные нарушения мерцательного эпителия → перистальтические движения мелких бронхов и "мерцание" реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева → необходимость использования муколитиков



Основной терапевтический эффект - **воздействие на гель-фазу трахеобронхиального секрета** («разжижение») без существенного увеличения его количества

Назначение муколитиков позволяет:

- * ↓ вязкость мокроты и улучшить ее адгезивные свойства → **отделяемость, текучесть;**
- * ↓ **воспалительные** явления и раздражение чувствительных окончаний в слизистой
- * ↓ **реактивность.**

Муколитические препараты показаны при БОС, сопровождающимся кашлем с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой.

Муколитические препараты нельзя комбинировать с противокашлевыми ЛС!

Муколитические средства

Синтетические:

- * Производные цистеина: ацетилцистеин^{отс} (Флюимуцил АЦЦ), карбоцистеин (с 1 мес), эрдостеин^{Rx} (эрдомет), месна^{отс}
- * бензиламина: бромгексин^{отс}, амброксол^{отс} (лазолван, солволан, амброгексал)
- * Гвайфенезин (с 3 мес; аскорил^{Rx}, терафлю КВ^{отс}, стоптуссин^{отс})

Препараты ферментов:

- * Трипсин кристаллический, химотрипсин, Трипсин + Химотрипсин (химопсин)
- * Рибонуклеаза,
- * Дезоксирибонуклеаза
(Дорназа-α = пульмозим)



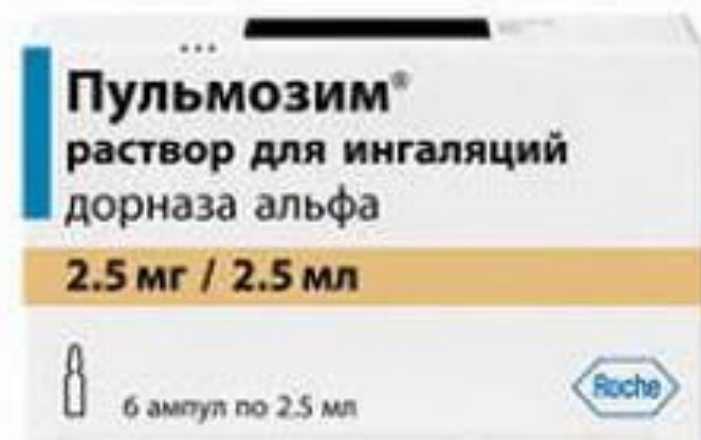
Муколитические средства

Синтетические:

- * Производные цистеина: ацетилцистеин^{отс} (Флюимуцил АЦЦ), карбоцистеин (с 1 мес), эрдостеин^{Rx} (эрдомет), месна^{отс}
- * бензиламина: бромгексин^{отс}, амброксол^{отс} (лазолван, солволан, амброгексал)
- * Гвайфенезин (с 3 мес; аскорил^{Rx}, терафлю КВ^{отс}, стоптуссин^{отс})

Препараты ферментов:

- * Трипсин кристаллический, химотрипсин, Трипсин + Химотрипсин (химопсин)
- * Рибонуклеаза,
- * Дезоксирибонуклеаза
(Дорназа-α = пульмозим)



Производные цистеина (ацетилцистеин)



Механизм действия.

Расщепляет дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к уменьшению вязкости слизи.

Дополнительные свойства:

- * освобождается цистеин, необходимый для синтеза ГЛУТАТИОНА, *повышая детоксикационную активность клеток* печени (при отравлении парацетамолом);
- * *является мощным антиоксидантом*



Муколитические препараты растительного происхождения

Содержащие комплекс растений индийской народной медицины (Доктор Мом, Кофол, Линкас, Гамм, Некаш, сироп Кука, Трависил и др.) .

СОДЕРЖАТ растение ***Adhatoda vasika***.

В процессе метаболизма которого образуется алкалоид **вазицин** - с давних времен использовали на Востоке в качестве отхаркивающего средства.

При приеме внутрь он превращается в активный метаболит **амброксол**, который

- * ↓ вязкость мокроты,
- * ↑ мукоцилиарный транспорт
- * ↑ синтез сурфактанта

бензиламины: бромгексин, амброксол



Особенности фармакодинамики:

- * активирует гидролизующие ферменты - разжижение мокроты (секретолитис);
- * стимулирует серозные кл желез слизистой бронхов
- * усиление транспорта мокроты - активируют мерцательный эпителий (секретомоторика);
- * стимулируют образование сурфактанта, IgA, лизоцима.

ГВАЙФЕНЕЗИН

Занимает промежуточное положение между секретомоторными и муколитическими ЛС.

Действие гвайфенезина основано:

- * на ↓ поверхностного натяжения мокроты;
- * ↓ прилипания мокроты к слизистой бронхов;
- * ↓ её вязкости за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи.
- * ↑ секреции жидкой слизи сближает действие гвайфенезина с действием отхаркивающих препаратов.



Бутамират + Гвайфенезин



бромгексин + гвайфенезин
= АСКОРИЛ ЭКСПЕКТОРАНТ
(сироп), (табл)

сальбутамол + рацементол =
КАШНОЛ, КОФАСМА
РИНИКОЛД БРОНХО, КОЛДАКТ
БРОНХО, НОВО-ПАССИТ (p-p)

ОТХАРКИВАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

показаны в случаях острых и хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, при снижении скорости мукоциллиарного тракта, когда кашель **не** сопровождается наличием густой, вязкой, трудноотделимой мокроты.

Отхаркивающие (секретомоторные) средства

- * ↑ физиологическую активность мерцательного эпителия - перистальтические движения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних отделов дыхательных путей в верхние и ее выведению.
- * ↑ секрецию бронхиальных желез → ↓ вязкость мокроты.

Отхаркивающие лекарственные средства

(классификация)

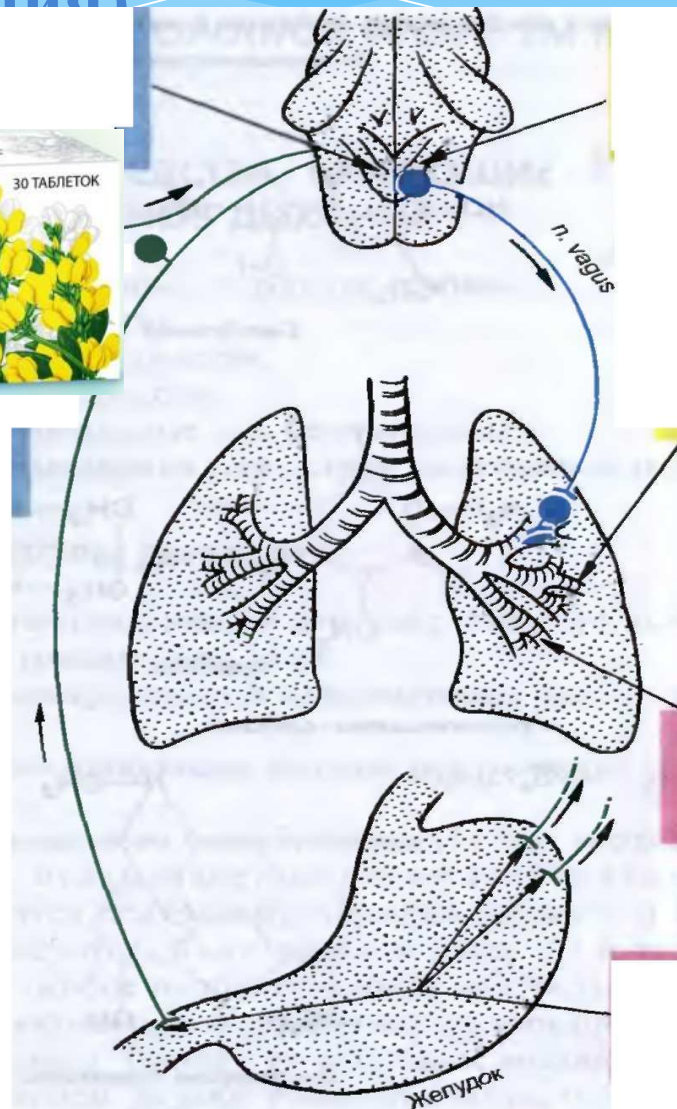
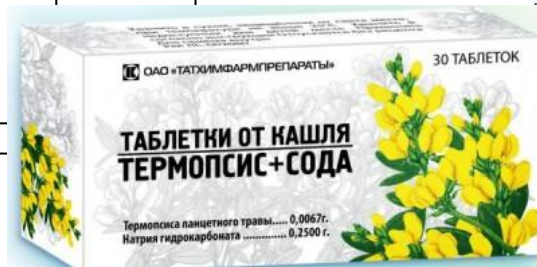
Рефлекторно усиливающие секрецию бокаловидных клеток

Содержащие алкалоиды:

- тр. **термопсиса** ланцетного (*антитуссин* – термопсис+натрия гидрокарбонат),
- корни **ипекакуаны**

Синтетические
Терпингидрат,
натрия бензоат

Резорбтивного действия



Классификация: преимущественно

Рефлекторно усиливающие секрецию бокаловидных клеток

- * **растительные:** алкалоиды тр. Термопсиса ланцетного, корней Ипекакуаны
- * **Синтетические:** натрия бензоат терпингидрат (из пиненовой фракции скипидара)

Резорбтивного действия

- * **Эфирные масла:** тр. чабреца (Пертуссин^{отс}), лист мать-и-мачехи, багульник, тр. душицы, плодов аниса, почек сосны, и др.
- * **Сапонины:** корней солодки, алтея (мукалтин^{отс}), лист подорожника, первоцвета (Гербион сироп^{отс}), корневищ и корней девясила, цветов липы.
- * **Синтетические:** калия и натрия йодиды, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат



Отхаркивающие средства

Резорбтивного действия



Содержащие эфирные масла:

тр. чабреца (*Пертуссин*),
листь мать-и-мачеха,
багульник, тр. душица,
Бронхосан капли,
плоды аниса,
почки сосны, и др.

Содержащие сапонины:

корни солодки, алтея
(*сироп Алтейка*, *мукалтин*),
подорожник (*Гербион сироп*)
корневища и корни
девяссила, цветы липы

Синтетические:

Калия и натрия иодиды,
аммония хлорид,
частично натрия
гидрокарбонат

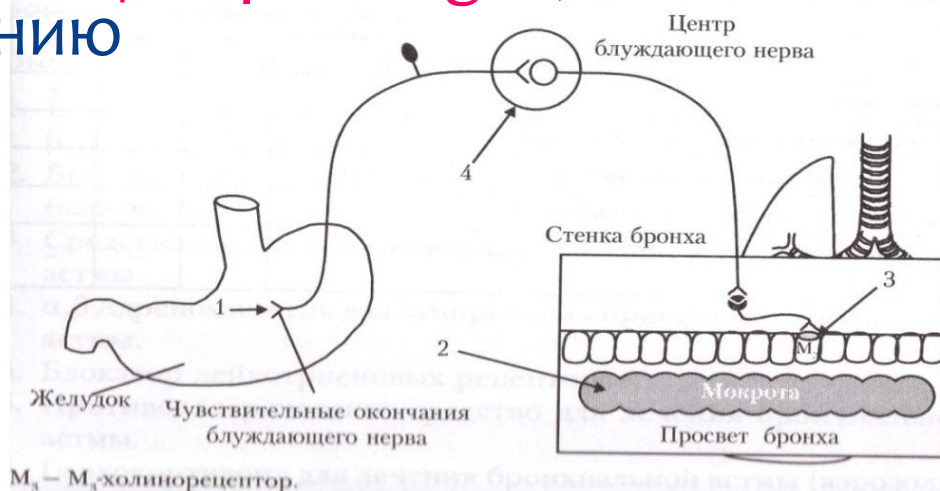




Фармакодинамика отхаркивающих средств рефлекторного действия

Оказывают свое действие - через гастропульмональный мукокинетический вагальный рефлекс:

- * ЛС вызывают раздражение окончаний афферентных нервов слизистой оболочки желудка;
- * рефлекторно стимулируют центр n. vagus,
- * способствуют продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению.



Фармакодинамика отхаркивающих средств рефлекторного действия

Оказывают свое действие - через гастропульмональный мукокинетический вагальный рефлекс:

- * ЛС вызывают умеренное раздражение окончаний афферентных нервов слизистой оболочки желудка;
- * Рефлекторно стимулируют центр *n. vagus*, который одновременно является секреторным нервом для бронхиальных желез и двигательным нервом для мускулатуры бронхов
- * Данные препараты слегка возбуждают и рвотный центр, вызывая начальные признаки его активности, повышают секрецию слюнных и бронхиальных желез, усиливают активность мерцательного эпителия (реснитчатых, бокаловидных, базальных и промежуточных клеток) бронхов и перистальтическое движение бронхиол
- * Способствуют продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению.

Нежелательные реакции.

- * возможность развития тошноты и рвоты при превышении дозы;
- * могут значительно повысить объем секрета (у маленьких детей это может вызвать нарушение дренажной функции бронхов, т.к. они не могут самостоятельно хорошо откашлять мокроту).

Эфирные масла (анисовое, тиаминное, эвкалиптовое, терпентинное, чабреца и др.: эвкабал, бронхикум, ментоклар)
– это летучие, липидорастворимые и поверхностно-активные вещества



Выделяясь из крови через легкие

1. эфирные масла гиперемизируют слизистую оболочку бронхов и ↑ бронхиальную секрецию, выделение жидкого бронхиального секрета, разжижая мокроту
2. Обладают антисептическим, антибактериальным и противовоспалительным действиями
3. Возбуждают ДЦ и центральные механизмы кашля

Сапонины (солодка, алтей с 3 лет, девясил, подорожник с 6 лет, и др.)

Являются осмотически активными веществами удерживающими около себя воду,

Фармакодинамика.

- * ↑ гидратирование мокроты с ↑ объема золь-слоя приводит к лучшему скольжению гелевого слоя его поверхности и лучшему отхаркиванию.
- * оказывают **обволакивающий эффект** → **противовоспалительный, репаративный и противокашлевый эффекты.**



Украина, ООО "ОЗ-ГНЦДС", г. Харьков, ул. Воробьева, 8

алтей лекарственного травы экстракт
МУКАЛТИН
таблетки по 50 мг
Для приема внутрь

10 шт

ПРОСПАН
Растительный препарат от кашля
Для детей с первых дней жизни
Активный компонент:
площа листьев
экстракт сухой
без сахара • без сорбита • без ароматизаторов



Отхаркивающие ЛС характеризуются следующими фармакодинамическими свойствами, которыми каждый препарат может обладать в полном объеме или частично

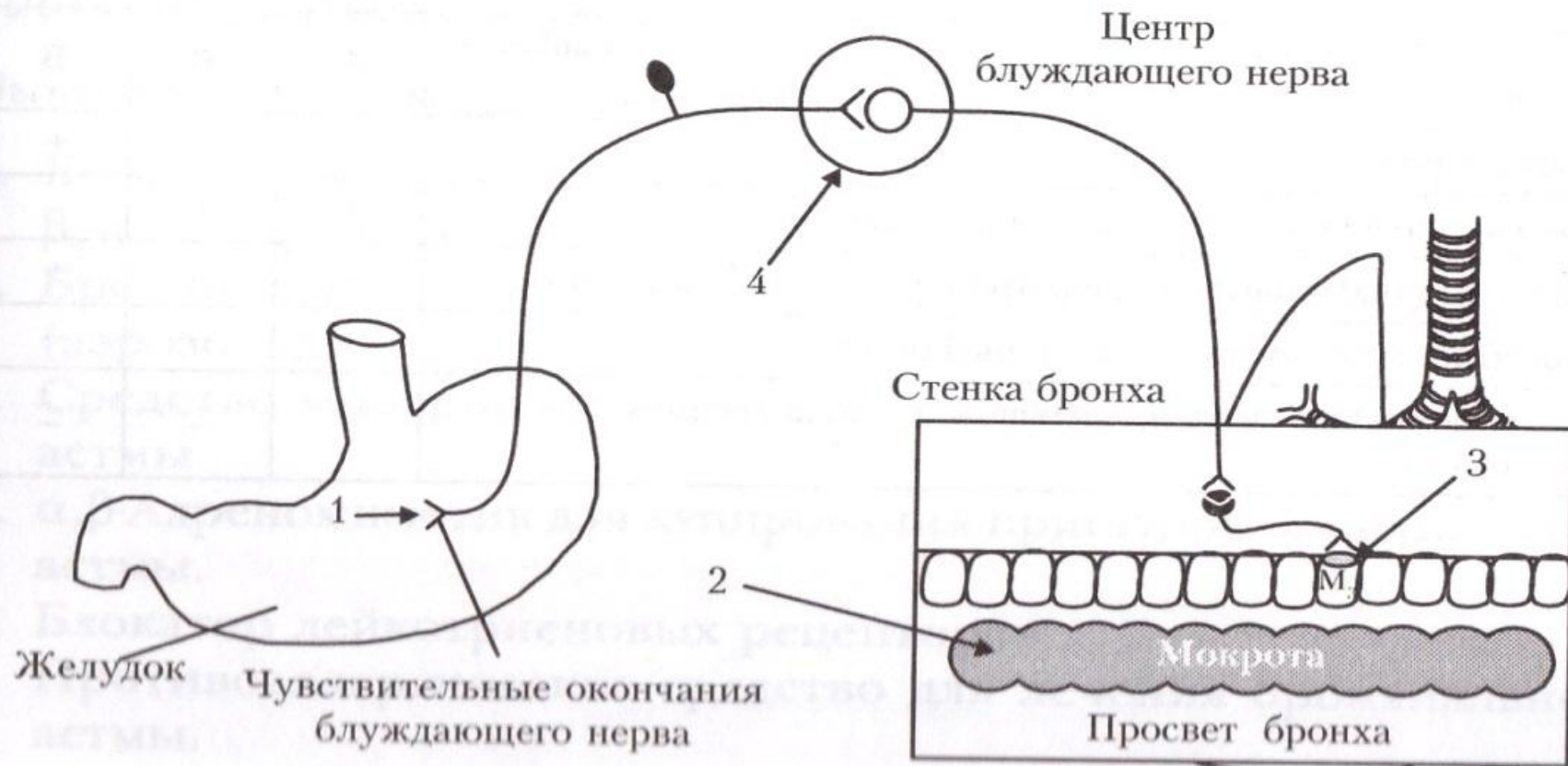
- * Усиливают физиологическую **активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол;**
- * Усиливаю **секрецию бронхиальных желез** с уменьшением вязкости мокроты и увеличения глубины золового слоя;
- * Способствуют продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выделению;
- * За счет улучшения дренажа снизить содержание гнойного секрета и улучшить газообмен;

ОПРЕДЕЛИТЬ ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА А–В
(бромгексин, ацетилцистеин, настой травы термопсиса)

Вещество	Эффект	Принцип действия	Влияние на продукцию эндогенного сурфактанта	Пути введения
А	Разжижение мокроты	Разрыв дисульфидных связей протеогликанов мокроты	Не влияет	Ингаляционно, внутримышечно, внутривенно, внутрь
Б	Разжижение мокроты	Деполимеризация мукополисахаридов и мукопротеинов мокроты	Повышает	Внутрь
В	Увеличение секреции бронхиальных желез, снижение вязкости мокроты, повышение активности мерцательного эпителия бронхов	Рефлекторный (со слизистой оболочки желудка)	Не влияет	Внутрь

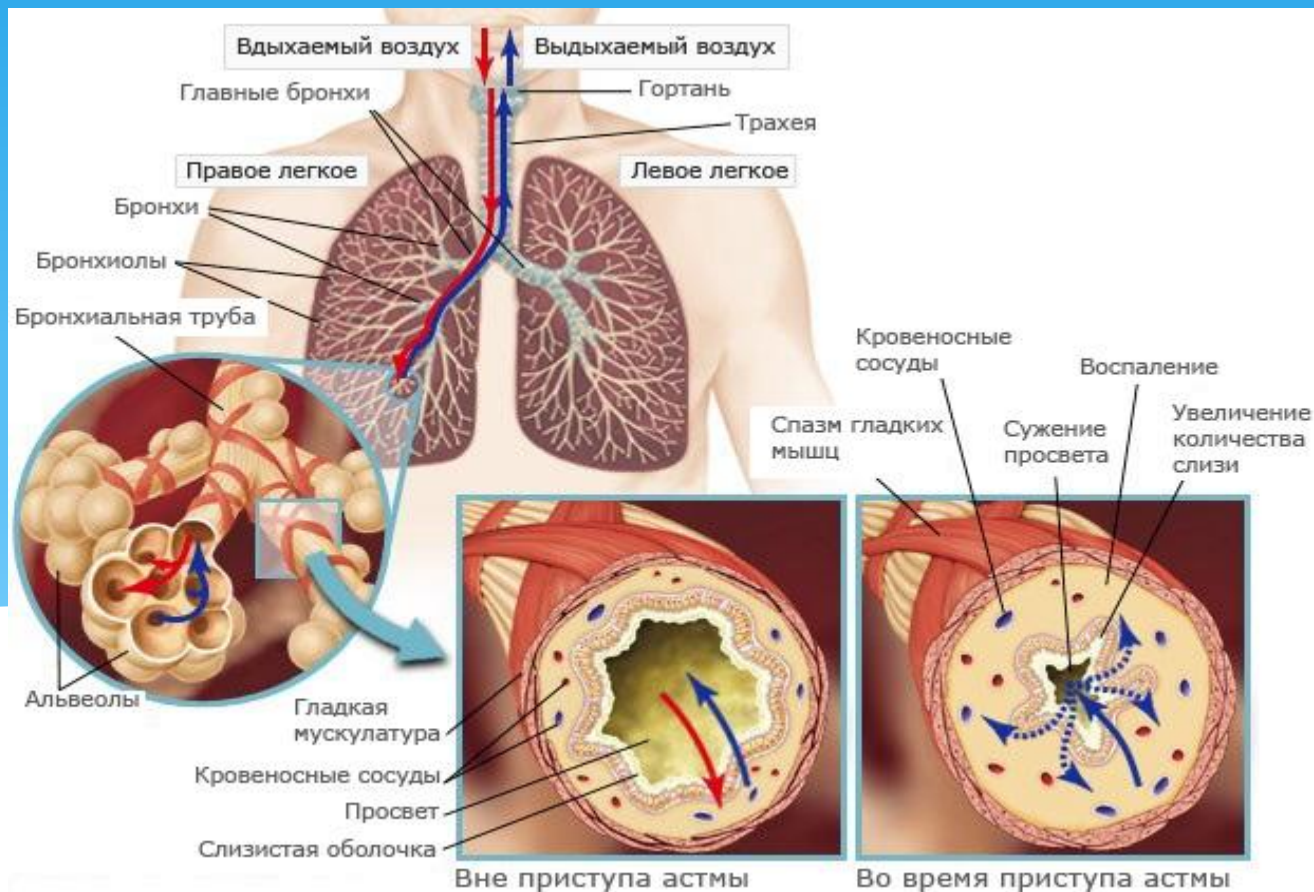
Задача III.5

УКАЗАТЬ НАПРАВЛЕННОСТЬ (1–4) ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА, НАСТОЯ ТРАВЫ ТЕРМОПСИСА



M_3 – M_3 -холинорецептор.

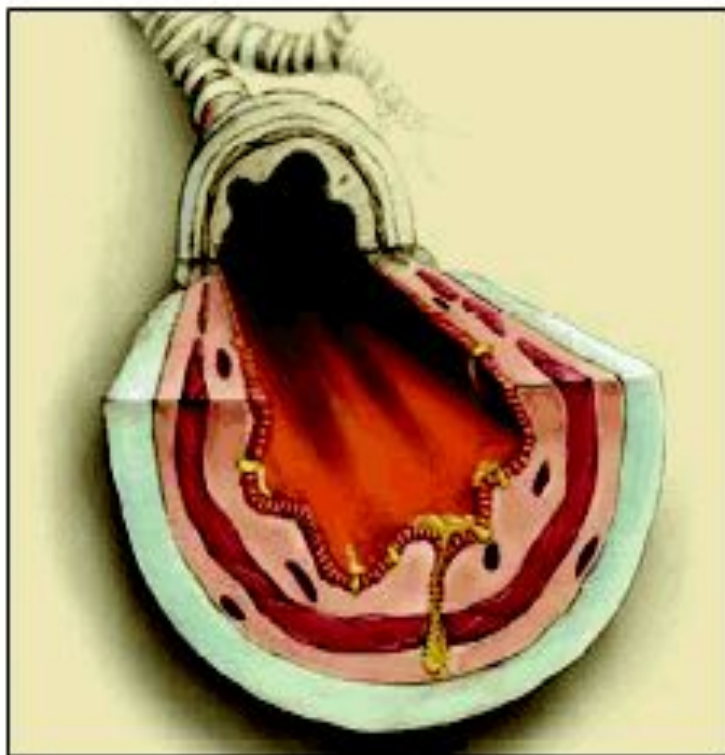
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И/ИЛИ УСТРАНЕНИЯ БОС



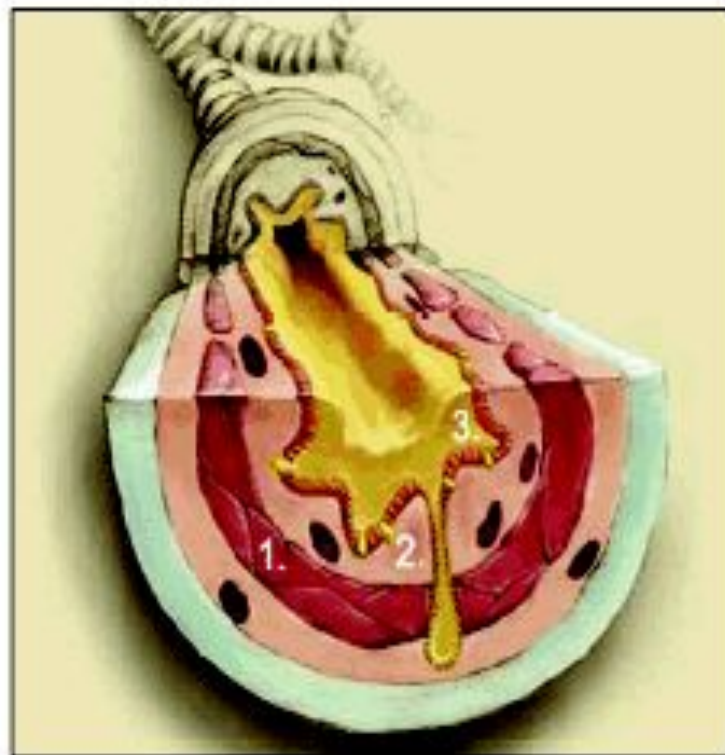
Основные направления медикаментозной коррекции БОС (восстановление проходимости дыхательных путей):

- * Воспалительный отек экссудативного или пролиферативного характера с утолщением слизистой
- * Гиперсекреция вязкой мокроты с нарушением МЦТ
- * Гиперреактивность бронхов

Изменения бронхов при бронхиальной астме



Нормальный бронх



Бронх при БА:

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

Бронхорасширяющие средства

(симптоматического действия)

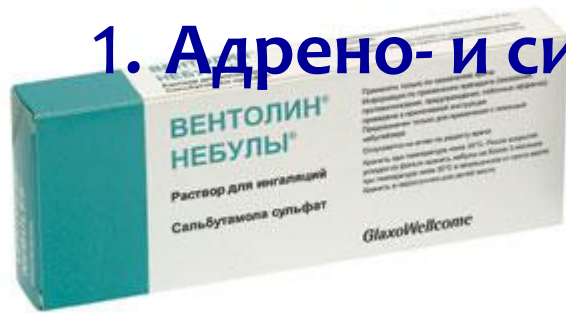


www.medvuz.info



1. β_2 -Адреномиметики
2. M_3 -Холиноблокаторы
3. Миотропные бронхоспазмолитики - производные диметилксантина

1. Адрено- и симпатомиметики (альфа-, бета-)



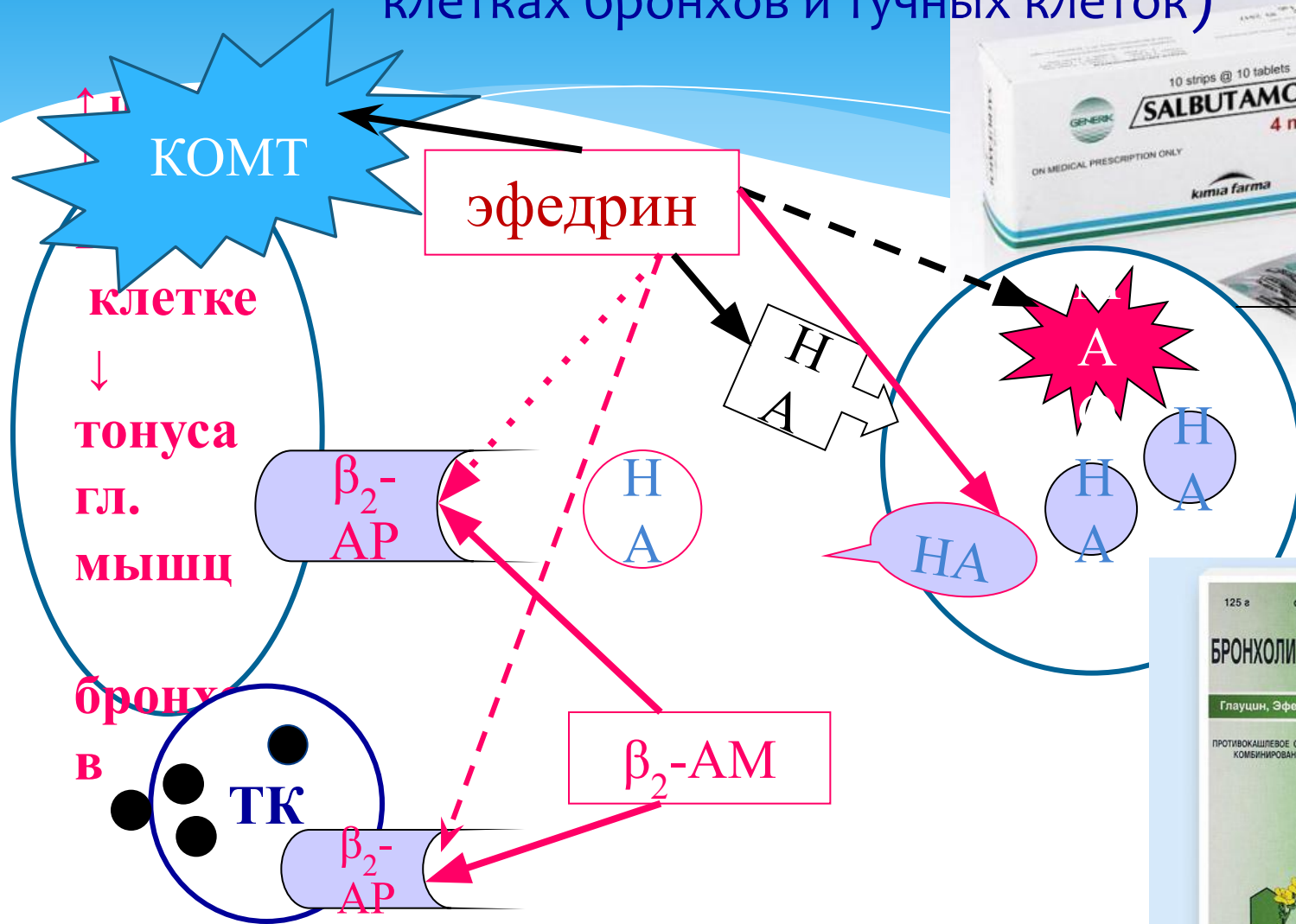
αβ-адреномиметики

- * прямого действия: эпинефрин (адреналин);
- * непрямого действия (симпатомиметик):
эфедрин гидрохлорид (солутан, бронхолитин).

Селективные β₂ – адреномиметики

- * короткого действия (3-8 ч):
сальбутамол (вентолин), фенотерол (беротек),
- * среднего действия (10-12 ч):
сальметерол (серевент), формотерол (форадил, атимос),
кленбутерол (спиропент)
- * длительного действия (24 ч): индакатерол (онбрез
бризхайлер),

Механизм действия адреномиметиков в адренергическом синапсе (на гладкомышечных клетках бронхов и тучных клетках)



Эффекты препаратов с β_2 -адреномиметической активностью



- * **расслабляют гладкую мускулатуру** дистального отдела бронхов;
Достоинство! - **быстрый (через 1-3 мин)** и **выраженный бронхолитический эффект**
- * **улучшают слизисто-ресничный клиренс** - работу ресничек, их сократительную способность;
- * \uparrow синтез сурфактанта;
- * \downarrow раннюю и отсроченную (>30 ч) фазы ответа на АГ - \downarrow высвобождение БАВ из ТК и ЛК.

Нежелательные эффекты β_2 -адреномиметиков



1. Легочные (местные):

- * синдром «рикошета» (метаболит с β – бл. действием),
- * толерантность,
- * назофарингит,
- * синдром «запирания» легких,
- * раздражение, изменение вкусовых ощущений.

2. Внелегочные:

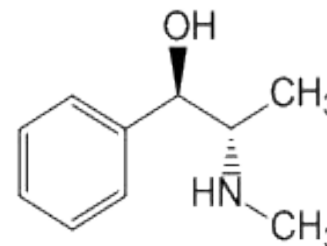
- * тремор рук;
- * тахикардия, экстрасистолия, \uparrow потребления O_2 :
 - прямое действие на β_1 -АР,
 - рефлекторное вследствие периферической вазодилатации (через β_2 -АР) сосудов;
- * гипокалиемия, гипергликемия



Нежелательные эффекты ЭФЕДРИНА

обладает значительным влиянием на ЦНС:

- * вызывает возбуждение, беспокойство, бессонницу, тревогу, страх (иногда у детей до 5 лет – парадоксальную сонливость);
- * может развиться психическая и физическая **зависимость**;
- * тошнота, рвота;
- * ↑ ПСС, тонизируя СДЦ
- * ЧСС может не изменяться





ПОКАЗАНИЯ

короткодействующие

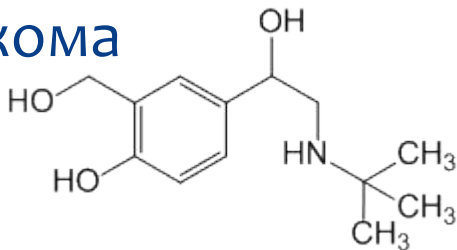
- * купирование приступа (через 1-3 мин),
- * предварительная ингаляция перед вдыханием кромоглицевой кислоты, ГКС

длительнодействующие

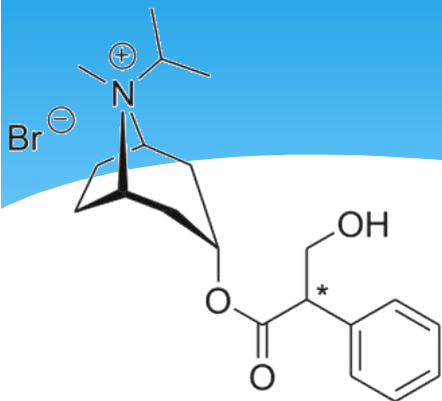
- * для купирования приступа (через 3-5 мин)
- * кратковременного предупреждения приступа.

Противопоказания для β_2 -АМ

- * стенокардия
- * тахикардия, тахиаритмии
- * гипертиреоз
- * глаукома



M-холиноблокаторы (антихолинергические)



Ингаляционные

монопрепараты:

ипратропия бромид (атровент, иправент);

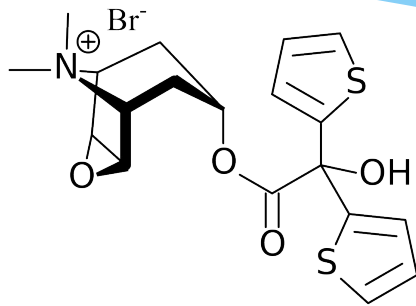
тиотропия бромид (спирива)

гликопиррония бромид (сibri бризхалер)

Комбинированные препараты:

фенотерол+ипратропия бромид
(беродуал H)





Эффекты М-холиноблокаторов:

- * расслабление гладкой мускулатуры проксимального отдела бронхов;
- * ↓ освобождения БАВ из ТК

Преимущества ИНГАЛЯЦИОННЫХ M₃-ХБл перед β₂-АМ

- * Не развивается толерантность при длительном применении.
- * Чувствительность M-ХР бронхов не уменьшается с возрастом.
- * Лишены системных побочных эффектов.
- * ↓ рефлекторные механизмы бронхоспазма, возникающие от физ. нагрузки, смеха, кашля, холодного/горячего воздуха, пыли и т.п.

Побочные эффекты ингаляционных М-ХБл:

Нарушение мукоцилиарного транспорта:

- * ↓ секреции бронхиальных желез,
- * ↓ двигательной активности ресничек мерцательного эпителия бронхов;

Недостатки:

- * Медленное начало действия (через 30-60 мин) после ингаляции
- * Мало устраняют спазм мелких бронхов и бронхиол.

Производное 1,3-диметилксантина

Препараты ТЕОФИЛЛИНА (Theophyllum):

□ короткого действия:

аминофиллин (эуфиллин - этилендиамининовая соль теофиллина (20:80 %))

□ пролонгированного действия при периодическом контроле концентрации препарата в крови (не должна превышать 20 мкг/мл):

* 1-го поколения, применяемые 2 раза в сутки:
теопэк, теотард, вентакс, афонилум СР

* 2-го поколения, применяемые 1 раз в сутки:
эуфилонг, диффумал 24



Основные легочные эффекты теофиллина

при его концентрации в крови 10-20 мкг/мл

- * бронхолитический;
- * улучшение мукоцилиарного клиренса;
- * местный противовоспалительный и п/аллергический

Основные внелегочные эффекты

теофиллина при его концентрации в крови 10-20 мкг/мл

- * диуретический эффект (↑ почечное кровообращение)
- * ↓ давления в системе легочной артерии,
- * ↑ вентиляционной функции легких из-за
 - ↑ функции диафрагмы и межреберных мышц
 - стимуляция ДЦ
- * ↑ мозговое кровообращение
- * ↑ физической работоспособности

Внелегочные эффекты теофиллина при концентрации в крови **20-40 мкг/мл**

- * кардиостимулирующее действие: ↑ силу и ЧСС,
- * ↑ потребление O_2 , уменьшают коронарный кровоток

Внелегочные эффекты теофиллина при концентрации в крови более **40 мкг/мл**:

- * ↑ проницаемости сосудистой стенки,
- * ↓ агрегации тромбоцитов (у больных может появиться кровавая рвота и понос).
- * развитие сердечной недостаточности с отеком легких и застоем в большом круге кровообращения
- * возбуждение ЦНС (нарушение сна, тошнота, рвота, мышечный тремор, бред, судороги).

Показания к применению теофиллина



- * астматический статус (в/в)
- * БА при рефрактерности к β_2 миметикам,
- * профилактика ХОБЛ/поддерживающая терапия при лечении ХОБЛ тяжелого течения (рофлумиласт)
- * эмфизема легких

Недостатки:

- * более слабый бронходилатирующий эффект
- * малая широта терапевтического действия
- * взаимодействует с большим количеством ЛС



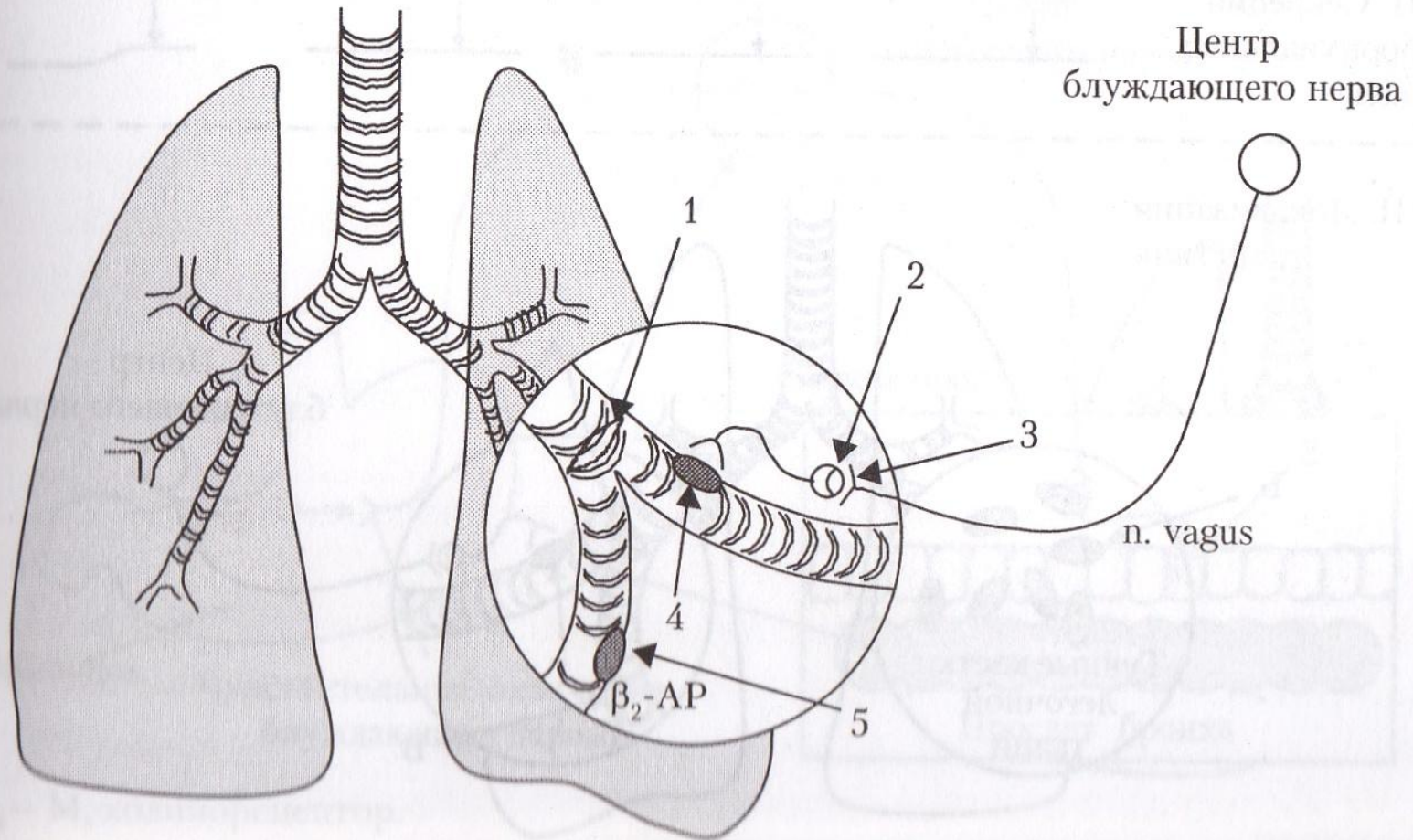
Купирование приступа бронхоспазма

- * **Ингаляция** одного из β_2 -АМ (Сальбутамол, д/аэрозоль по 200 доз, 0,0001/доза; По **2 ингаляции**)
- * **Эпинефрин (адреналин) п/к, в/м 0,25-0,5 мл**
0,1 % р-ра (при отсутствии эффекта повтор через 20 мин).
Начало действия через 15 мин.
- * **Преднизолон в/в 2-3 мл 3 % р-ра** (амп по 1 мл) в 10-20 мл 0,9 % NaCl
- * **Аминофиллин (эуфиллин) в/в 5-10 мл 2,4 % р-ра** (амп по 5 или 10 мл) в 10-20 мл 0,9 % NaCl



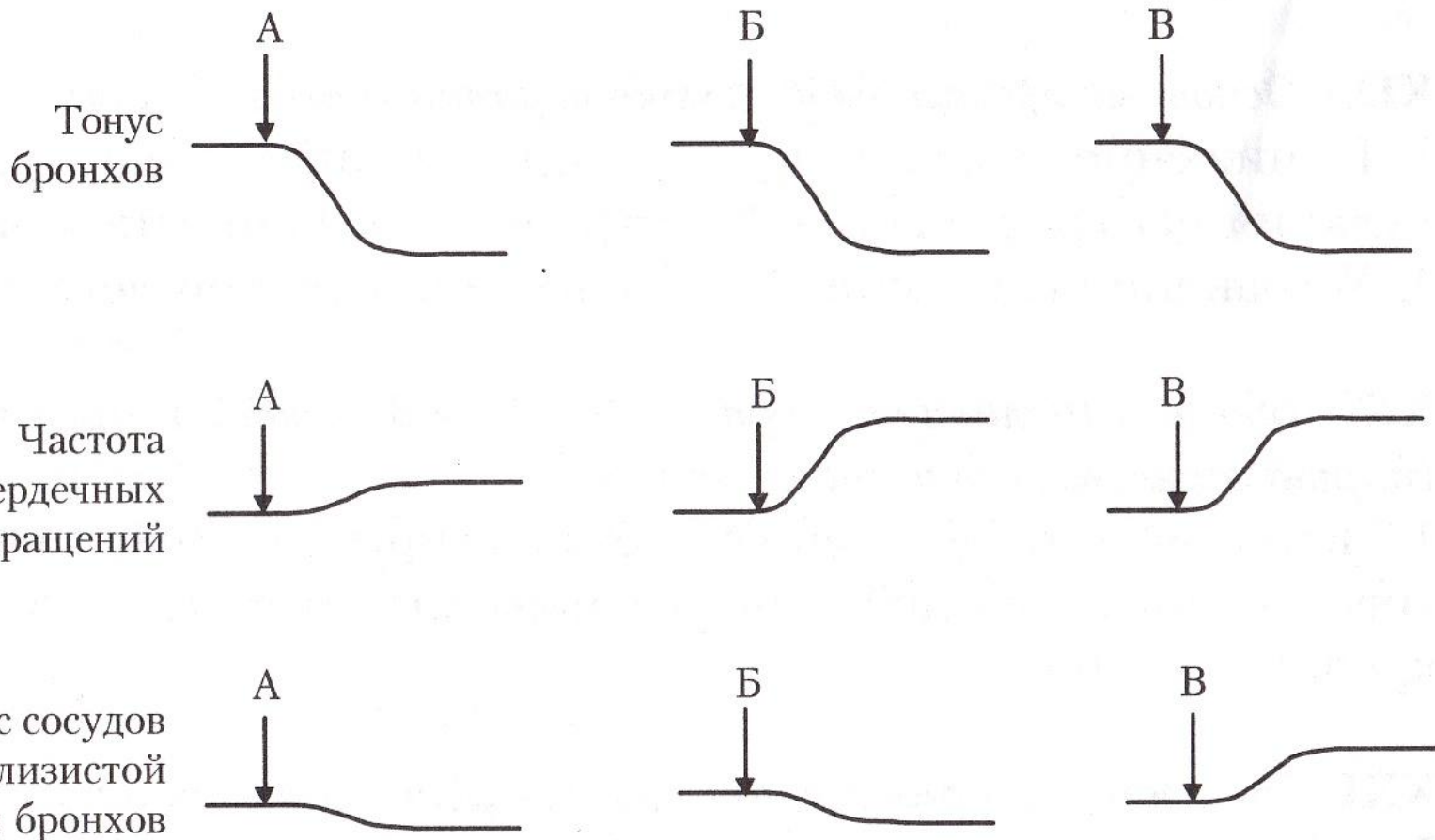
Задача III.1

УКАЗАТЬ ЛОКАЛИЗАЦИЮ ДЕЙСТВИЯ (1–5) БРОНХОЛИТИКОВ
(адреномиметики, м-холиноблокаторы, спазмолитики миотропного действия)



- * Каково значение адренергической и холинергической иннервации в регуляции тонуса бронхов и секреции бронхиальных желез?
- * Какие средства, влияющие на холин- и адренергическую передачу, могут применяться для лечения синдрома бронхиальной обструкции?
- * В чем достоинства и недостатки отдельных препаратов?
- * Какие препараты применяются только для купирования и только для профилактики приступа удушья при бронхиальной астме?
- * В чем заключается опасность назначения спазмолитических препаратов группы ксантина детям?

ОПРЕДЕЛИТЬ БРОНХОЛИТИКИ А-В (изадрин, адреналин, сальбутамол)



Задача. Поясните больному как правильно применять ингаляционные β_2 -АМ.

Задача. Какие β -АМ назначают для предупреждения приступов БА, возникающих ночью? Почему?

Задача. Пациент, страдающий бронхиальной астмой, бесконтрольно и часто ингалировал астмопент. Первое время препарат хорошо купировал приступы удушья и снимал одышку. Но вскоре у больного, несмотря на применение астмопента, развился тяжелый, затяжной приступ удушья, сопровождающийся цианозом губ и кожных покровов, выраженной тахикардией. Попытка снова ингалировать препарат только ухудшила состояние.

Как квалифицировать данное состояние? В чем его причина? Каковы меры помощи и на каких механизмах основано применение показанных в этой ситуации препаратов?

Задача. Введение β -адреномиметика короткого действия при бронхоспазме не только не дало эффекта, но и усилило бронхоспазм. Как объяснить подобное явление? Каков механизм его развития? Препарат, какой группы следует назначить в этом случае?

Задача. Известно, что при длительном применении препаратов салбутамола может развиваться отек слизистой оболочки бронхов с уменьшением их просвета. Каков механизм этого осложнения? Какой адреномиметик не вызовет отек слизистой оболочки бронхов?

Задача. Малые дозы эпинефрина (адреналина) оказались неспособными устранить бронхоспазм. Целесообразна ли попытка увеличения дозы адреналина? Почему?

Задача. Больная 62 г страдает с детства неотопической бронхиальной астмой. С возрастом присоединилась гипертоническая болезнь.

Врач, ранее назначавший препараты β_2 -АМ, последнее время стал назначать препараты, содержащие ипратропия бромид, не пояснив замену препарата. Обоснуйте данную замену.

Задача. Какой из препаратов, ипратропий или тиотропий, Вы, рекомендуете в качестве бронхорасширяющего средства?

Задача. У больного бронхиальная астма и закрытоугольная глаукома. Какой из препаратов (атропин, адреналин, эуфиллин) можно рекомендовать в качестве бронхорасширяющего средства?

Задача. Больному бронхиальной астмой в сочетании с застойной сердечной недостаточностью для профилактики приступов бронхоспазма было назначено бронхолитическое средство в таблетках по 0,15 3 раза в сутки после еды.

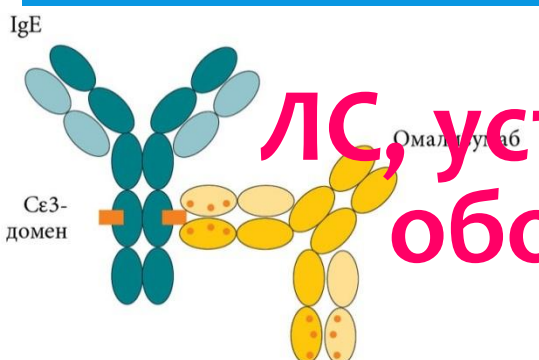
Через 3 дня появилась бессонница, тремор, аритмия, головная боль, тошнота, рвота с кровью, диарея.

Какое ЛС принимал больной? Какова причина осложнения? Как их устранить?

Задача. Кормящая мать применяла эуфиллин в качестве бронходилататора.

Через некоторое время у ребенка появились симптомы возбуждения – раздражительность, капризность, нарушение сна.

Какова причина осложнений? Как их устранить?



ЛС, устраняющие отек слизистой оболочки бронхов: набухание, инфильтрацию

Средства базисной терапии:

1. Противоаллергические
2. Противовоспалительные
3. Препараты ГКС



лиоф. д/р-ра для п/к введ. 150 мг,
фл. [с р-лем (вода д/ин.), амн.],
пач. картон. 1
Ксолар



Противоаллергические средства

Омализумаб - ингибирует связывание IgE с рецепторами IgE

Стабилизаторы мембран тучных клеток:

* **Препараты для системного применения**

□ кетотифен (задитен)

* **Препараты для ингаляций**

кромоглицевоая к-та, недокромил-натрий (тайлед)

Показание – **ДЛИТЕЛЬНАЯ** профилактика БОС

* **Предупреждают!** развитие бронхоспазма при вдыхании холодного воздуха или физической нагрузке, на вдыхаемый антиген

* **Препараты этой группы не применяют для купирования приступа бронхиальной астмы!**

Средства, препятствующие действию лейкотриенов

* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов — LTC₄

LTD₄ и LTE₄:

Зафирлукаст (аколат).

монтелукаст (сингуляр)

* Ингибитор 5-ЛОГ: Зилеутон



Препараты с антимадиаторным действием:

Ингибитор ФЛ-А₂ Фенспирид

Ингибитор ФДЭ 4 типа: ф

Фузафунгин (биопарокс)



Эффекты стабилизаторов мембран

- * ↓ высвобождение хемотрактантов и др. медиаторов из клеток воспаления
- * Препятствуют клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов;
- * ↓ отек слизистой бронхов,
- * ↑ активность β_2 -АР, устраняя тахифилаксию к катехоламинам;
- * Предупреждают, **но НЕ УСТРАНЯЮТ СПАЗМ** гладкой мускулатуры.



Основные эффекты антилейкотриеновых средств

(зилеутон, зафирлукаст, монтелукаст)

- * ↓ проницаемость сосудистой стенки, отек слизистой, инфильтрацию эозинофилами дыхательных путей.
- * ↓ бронхоконстрикторное действие ЛТ.
- * ↓ потребность в β_2 -АМ короткого действия.

Эффективны для **длительной профилактики**
приступов бронхоспазма



Фенспирид (эреспал)

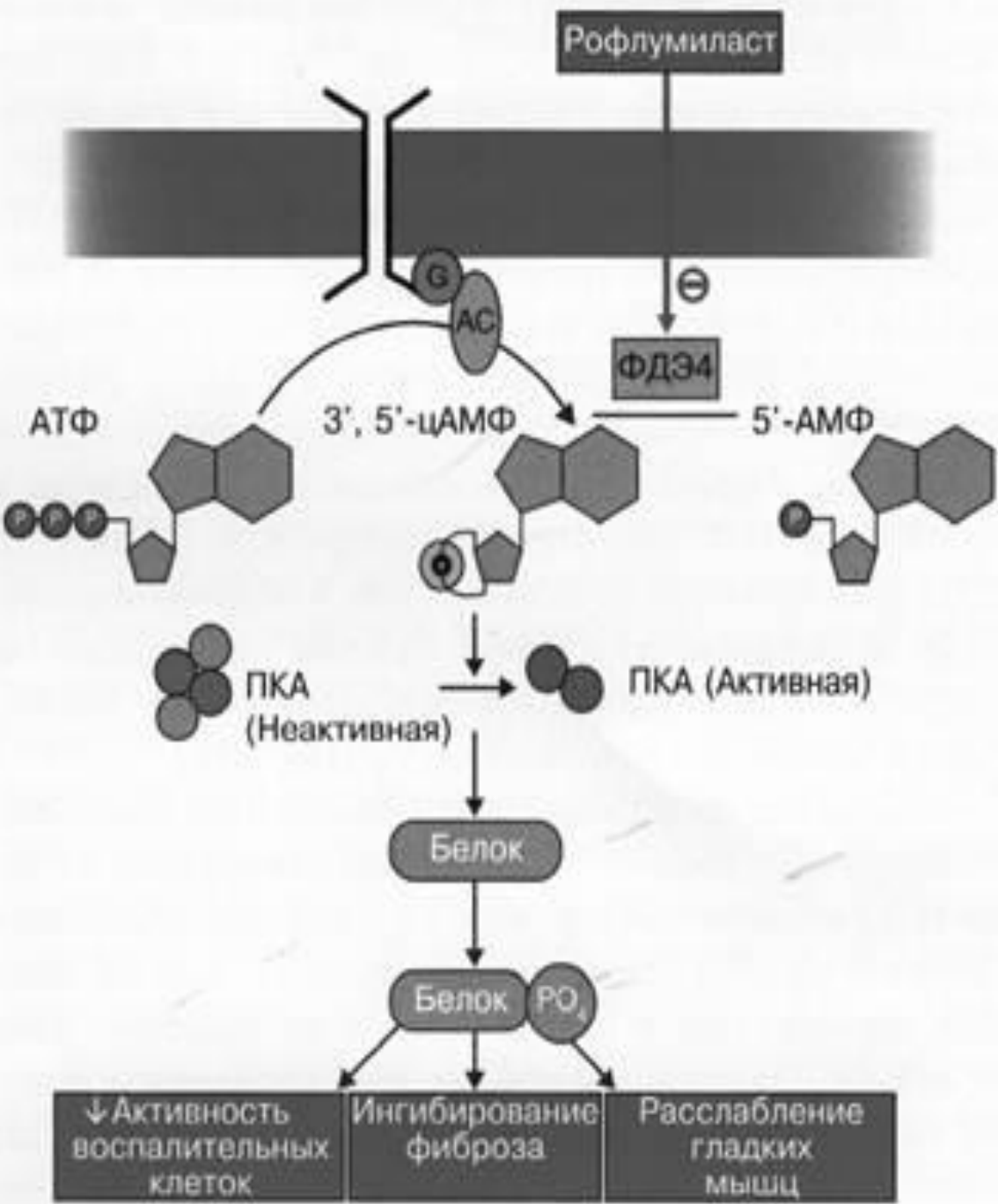


Механизм:

1. ↓ активность ФЛ-А₂;
2. Препятствует воздействию гистамина на Н₁;
3. Является антагонистом α₁-АР;
 - * ↓ проницаемость сосудистой стенки;
 - * ↓ образование факторов хемотаксиса; ФНО, свободных радикалов;
 - * ↓ гиперсекрецию бронхиальных желез.

Эффекты:

- Оказывает противовоспалительное действие
- ↓ отек



- * ФДЭ4А, 4В и 4D в клетках, участвующих в воспалительных процессах → ↓ приток нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути
- * Поддерживающая терапия при лечении ХОБЛ тяжелого течения

Препараты глюкокортикостероидных гормонов (ГКС)

Системные: преднизолон и др.

Ингаляционные:

- * 1-го поколения: **бекламетазон** (бекломет, бекотид)
- * 2-го поколения (более значительным сродством к ГКС-м рецепторам в бронхопульмональной системе): **будесонид** (горакорт, пульмикорт), **флунисолид** (ингакорт), **флутиказон** (фликсотид)

Комбинированные препараты:

- * **сальметерол+флутиказон** (серетид),
- * **формотерол+будесонид** (симбикорт)
- * **беклометазон + формотерол**
- * **мометазон + формотерол**



Клинико-фармакологическая характеристика **ИНГАЛЯЦИОННЫХ** препаратов ГКС:



- * НЕ дают быстрого эффекта, НЕ купируют бронхоспазм,
- * Эффективны только при регулярном применении.
- * Эффект развивается постепенно, на **5-7** сутки курсового применения.

Для **ликвидации приступов** удушья ГКС надо **вводить парентерально** или в более легких случаях назначать **внутри**.

Фармакодинамика ингаляционных ГКС

Механизм (через изменение транскрипции генов)

Иммуносупрессивного действия

- ↓ пролиферацию и дифференцировку **ЛФ**,
- ↓ продукции их цитокинов

Противоаллергического действия

- ↓ продукцию и выделение медиаторов аллергии из **ТК**;
- ↑ Количество активных β_2 -АР

Противовоспалительное действие

- ↓ проницаемость сосудов
- ↑ синтез **противо**воспалительных белков
- ↓ синтез и высвобождение **про**воспалительных цитокинов, ЦОГ-2 и простагландинов и др.
- ↓ **инфильтрацию слизистой** бронхов эозинофилами, нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами

Приводят к **стабилизации** клеточных и лизосомальных **мембран**



Побочные эффекты ингаляционных ГКС

Местные:

- * кандидомикоз
- * атрофия мышц гортани
- * фарингит и дисфония



Системные обусловлены частичным всасыванием ч/з слизистую:

- * бронхопульмональной системы
- * ЖКТ



Длительная профилактика приступа бронхоспазма

Кромоглициевая кислота - Ингаляционные формы:

- * *Д/аэрозоль* 112 доз по 0,005/доза: по 1–2 дозы каждые 8 часов, в тяжелых случаях, при высокой концентрации аллергенов - каждые 3 ч.
- * Порошок для ингаляций в капсулах N 30 по 0,02: по 1 капсуле 4 раза в сутки ингаляционно.

Беклометазон - *Д/аэрозоль* 200 доз по 50, 100 или 250 мкг/доза

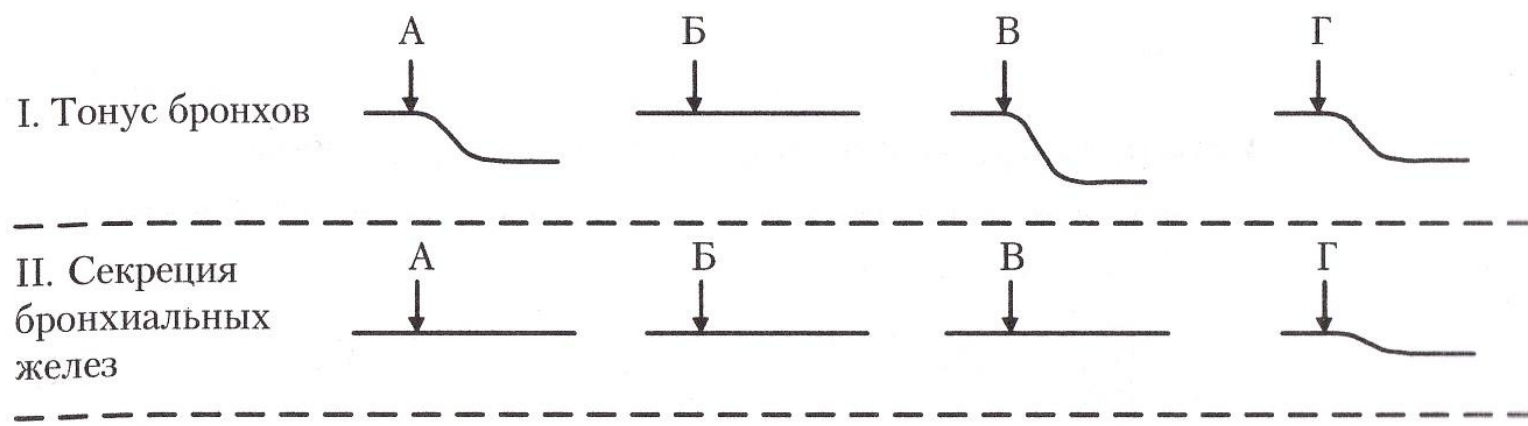
для взрослых: от 400 мкг до 1 мг/сут

кратность применения - 2-4 раза

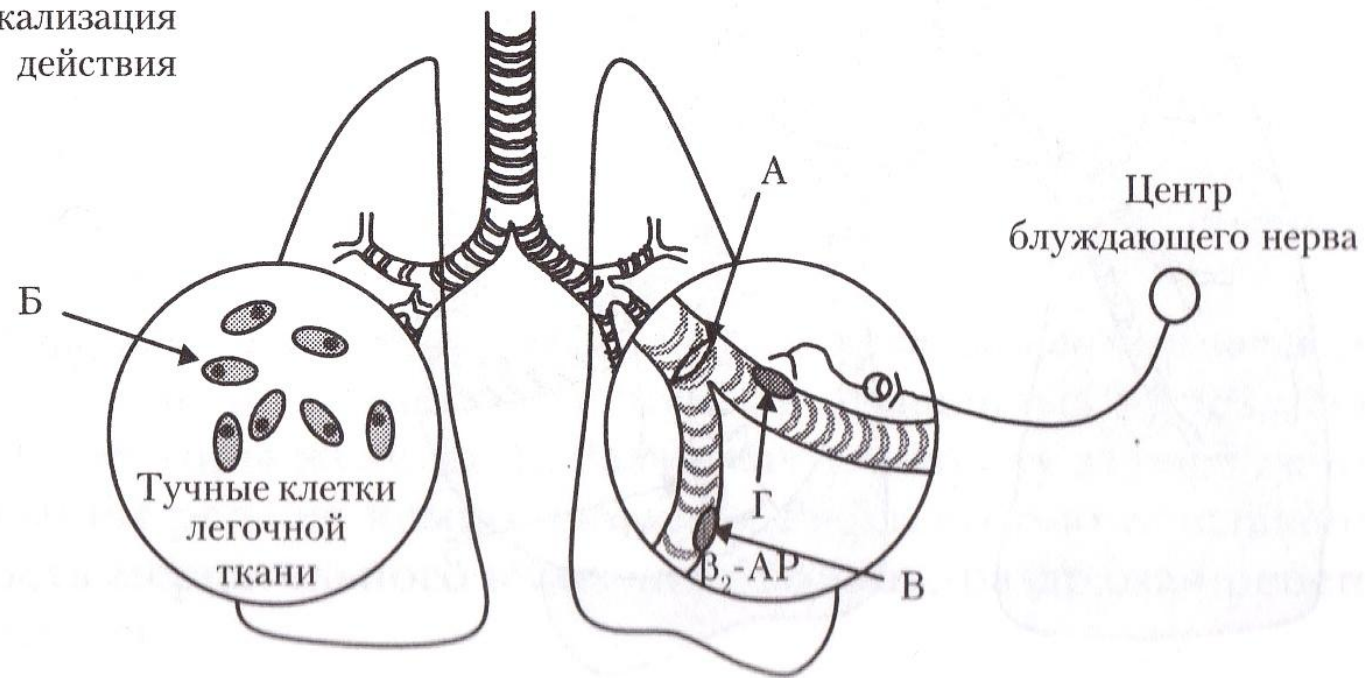
Флутиказон - *Д/аэрозоль* 120 доз по 25, 50, 100, 125, и 250 мкг в дозе:

по 100–250-500 мкг 2 раза в сутки;

ОПРЕДЕЛИТЬ ВЕЩЕСТВА (А-Г), ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ (ипратропий, сальбутамол, кромолин-натрий, эуфиллин)

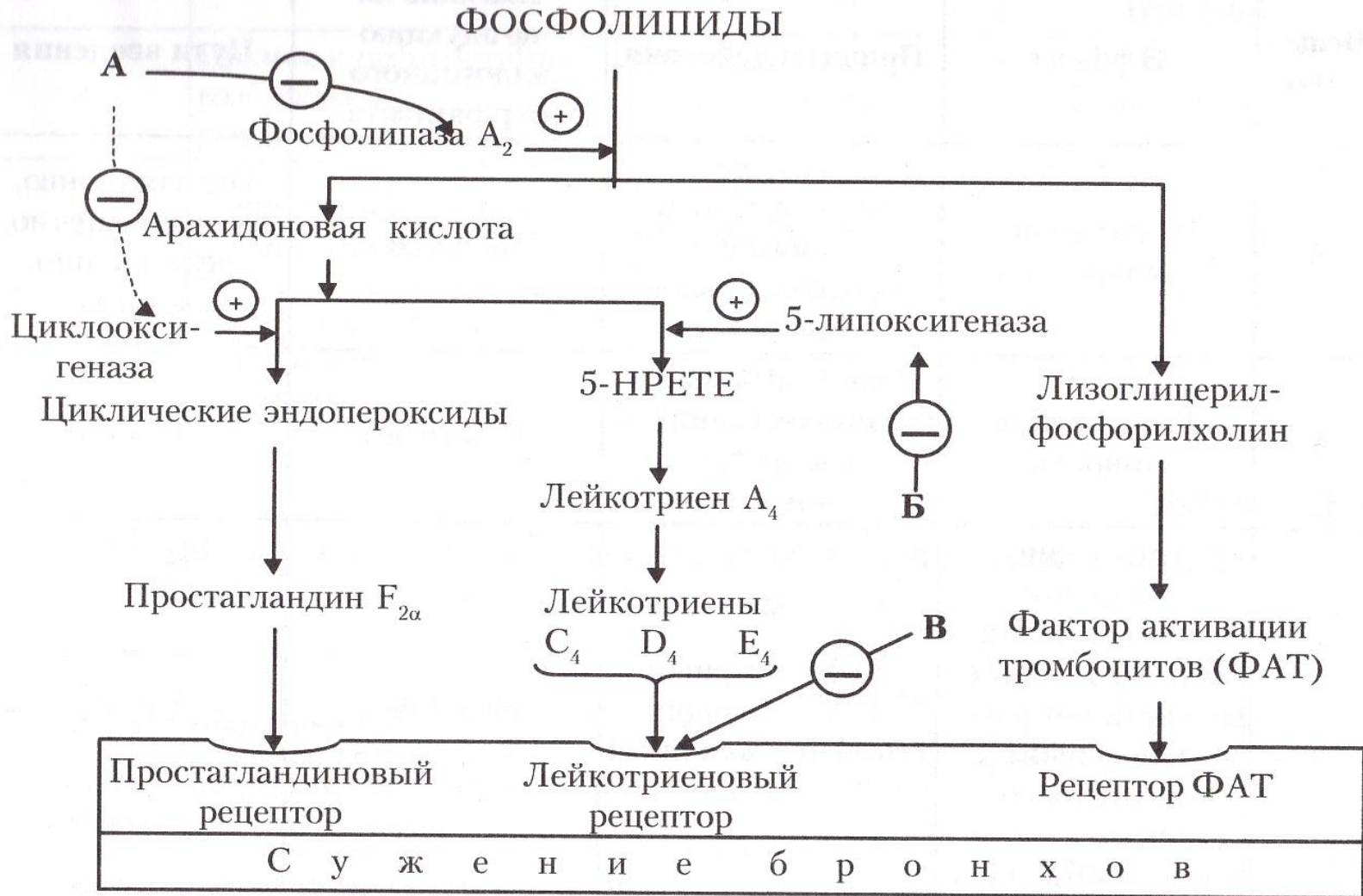


III. Локализация действия



Задача III.4

УКАЗАТЬ НАПРАВЛЕННОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ (глюкокортикоиды, zileuton, зафирлукаст)



Задача . Ребенку с обструктивным бронхитом для уменьшения травматической боли был назначен **напроксен** внутрь. После приема препарата произошло затруднение дыхания по типу бронхоспазма.

Как объяснить данное состояние на основании фармакодинамических свойств препарата? Какие лекарственные средства можно рекомендовать для уменьшения такого явления?

Задача . Что следует назначить при отсутствии эффекта от β_2 -АМ средств и упорном бронхоспазме вследствие **присоединившегося астматоидного компонента**? Обосновать выбор препарата.

Задача . Бронхиальная астма (БА) – воспалительное заболевание.

Почему при БА применяют стероидные противовоспалительные средства и **противопоказаны НПВС**?

Задача . Предложите, обратившемуся к Вам посетителю аптеки, препарат глюкокортикостероидов (**ГКС**) в **эффективной лекарственной форме** для купирования приступа бронхиальной астмы, резистентной к β_2 -АМ.

Задача Больной бронхиальной астмой, длительное время успешно пользовавшийся препаратом в виде аэрозоля для ингаляций, обратился к врачу с жалобами на болезненность и дискомфорт в полости рта. При осмотре обнаружены серые, местами кровоточащие бляшки. Поставлен диагноз – кандидоз ротовой полости. Объяснить причину **возникшего кандидомикоза**. В чем состоит дальнейшая тактика врача?



Задача III.9

**ОПРЕДЕЛИТЬ ПРЕПАРАТЫ А–В, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ УГНЕТЕНИИ ДЫХАНИЯ
(цититон, налоксон, флумазенил)**

Показания к применению	Препарат	А	Б	В
Отравление снотворными – агонистами бензодиазепиновых рецепторов		+		
Отравление опиоидными анальгетиками			+	
Асфиксия новорожденных				+

Задача III.8

ОПРЕДЕЛИТЬ СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ А–В (бемеGRID, кордиамин, цититон)

Препараты	Механизм действия	Путь введения	Длительность действия
А	Прямое и рефлекторное возбуждение дыхательного центра	Подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутрь	Несколько часов
Б	Прямое возбуждение дыхательного центра	Внутривенно, внутримышечно, подкожно	Несколько часов
В	Рефлекторное возбуждение дыхательного центра	Внутривенно	Несколько минут

Средства терапии респираторного дистресс-синдрома

Классификация средств терапии респираторного дистресс-синдрома

Группа	Препараты
Стимуляторы синтеза сурфактанта	
Глюкокортикоиды	Преднизолона гемисукцинат, дексаметазон, бетаметазон
Метилксантины	Этимизол, эуфиллин
Тиреоидные гормоны	Тироксин, трийодтиронин
Бензиламины	Амброксол, бромгексин
Препараты сурфактанта	
Легочные сурфактанты	Порактант альфа, экзосурф неонатальный, Сурфактант-БЛ

Механизм стимуляции синтеза сурфактанта

- * **Глюкокортикоиды (ГКС)** взаимодействуют со специальными рецепторами альвеолоцитов II типа и стимулируют в них синтез сурфактанта. В развитии этого эффекта есть латентный период, длящийся 1-2 суток.
- * **ЭТИМИЗОЛ, ЭУФИЛЛИН** – антагонисты аденозина, устраняют или уменьшают активированный аденозином ресинтез S-аденозилгомоцистеина и этим способствуют восстановлению процесса трансметилирования фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин (основной компонент сурфактанта).
- * Этимизол к тому же увеличивает синтез АКТГ и через него синтез ГКС.

АЛЬВЕОФАКТ - высокоочищенный натуральный сурфактант, полученный из легких крупного рогатого скота.

трахеальной инстилляци.

Механизм. Легочный сурфактант выстилает в виде тонкой пленки внутреннюю поверхность альвеол. Он обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, защищает их от неблагоприятных факторов, способствует регулированию реологических свойств бронхолегочного секрета, улучшает его «скольжение» по эпителию и облегчает выделение мокроты из дыхательных путей.