

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И/ИЛИ УСТРАНЕНИЯ БОС

ANOTHER ROUTE TO ASTHMA

Bronchial tube in run-up
to an asthma attack

Inflamed bronchial tube
during an attack



План лекции:

1. Ведущие патогенетические звенья БОС и основные направления его медикаментозной коррекции
 2. Бронхорасширяющие средства.
 3. Средства, устраняющие воспалительный отек слизистой оболочки бронхов.
 4. Средства, способствующие отделению мокроты.
-

Основные направления медикаментозной коррекции БО

(восстановление проходимости дыхательных путей):

■ **Воспалительный отек** экссудативного или пролиферативного характера с утолщением слизистой →

■ подавление местной аллергической реакции и воспалительного процесса в дыхательных путях;

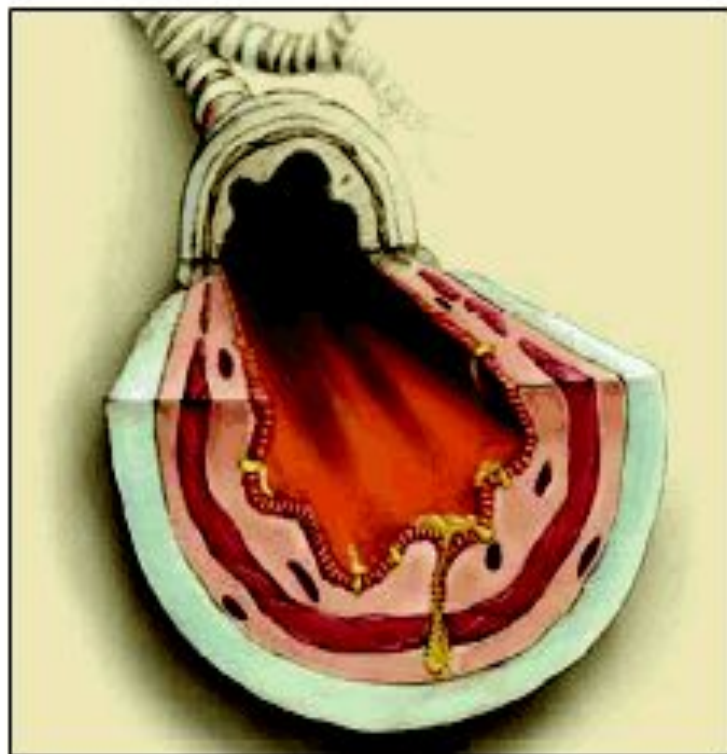
■ **Гиперсекреция** вязкой мокроты → с нарушением МЦТ

■ нормализация качественных и количественных характеристик секрета

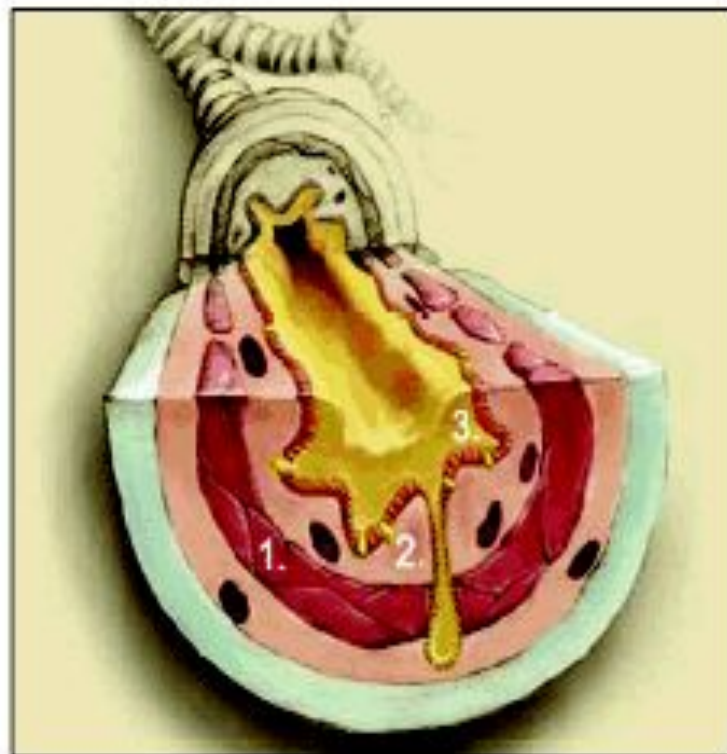
■ **Гиперреактивность** бронхов →

■ предупреждение и/или устранение бронхоспазма;

Изменения бронхов при бронхиальной астме



Нормальный бронх



Бронх при БА:

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

Бронхорасширяющие средства

(симптоматического действия)

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



1. Адреномиметические средства

Неселективные $\alpha\beta$ -адреномиметики

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

β - адреномиметики

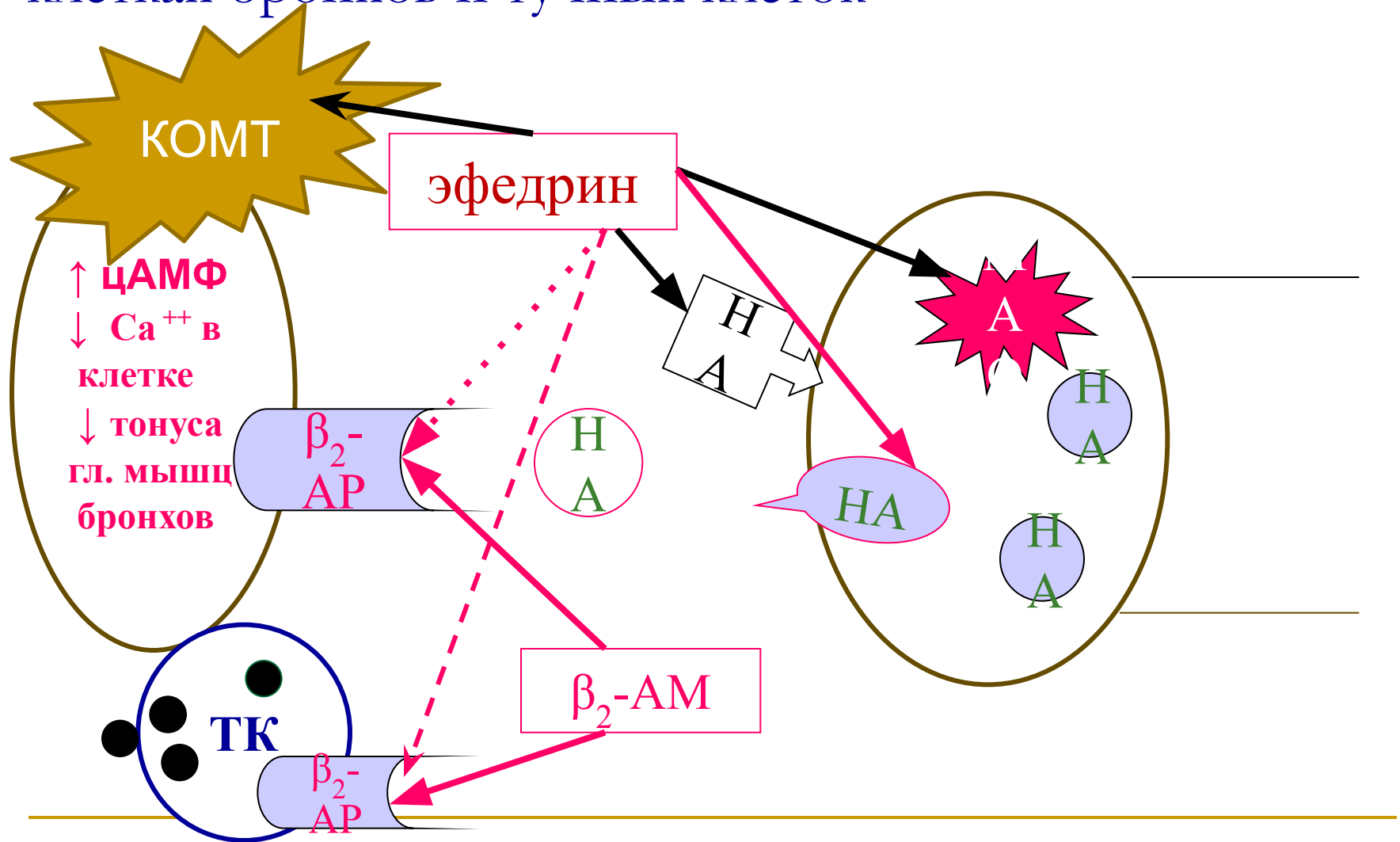
$\beta_1\beta_2$ – адреномиметики:

изопреналина гидрохлорид (изадрин),
орципреналина сульфат (алупент, астмопент)

Селективные β_2 – адреномиметики

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

Рис. 2. 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 3-5 мин) и выраженный бронхолитический эффект
- улучшают слизисто-ресничный клиренс - улучшают работу ресничек, повышают их сократительную способность;
- повышают синтез сурфактанта;
- ↓ раннюю и позднюю (>30 ч) фазы ответа на АГ - ↓ высвобождение БАВ из ТК и ЛК .

Нежелательные эффекты β_2 -адреномиметиков

1. Легочные:

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

2. Внелегочные (*периферические*):

- тремор рук ← действия препарата на пресинаптические β_2 -АР скелетной мускулатуры;
- 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 (у детей до 5 лет – парадоксальную сонливость);
- может развиться психическая и физическая зависимость;
- тошнота, рвота;
- повышает ПСС, тонизируя СДЦ
- ЧСС может не изменяться, так как возбуждение β_1 -АР сердца нивелируется рефлексорной активацией вагуса



Показания для β_2 -адреномиметиков

короткодействующие

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

длительнодействующие

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

Противопоказания для β_2 -АМ

- стенокардия
- тахикардия, тахиаритмии
- гипертиреоз
- глаукома



М-холиноблокаторы (антихолинергические)

Ингаляционные монопрепараты:
*ипратропия бромид (атровент, иправент);
тиотропия бромид (спирива)*

Комбинированные препараты:
*фенотерол+ипратропия бромид
(Беродуал Н)
сальбутамол+ипратропия бромид
(комбивент)*



Механизм действия М-ХБл:

блокируют M_3 -ХР

(1. Ингибирование ФЛ-С → ↓ синтез ДАГ и ИФ₃;

2. активация ГЦ-азы → ↑ цГМФ)

- гладкомышечных клеток бронхов
- секреторных клеток бронхов,
- тучных клеток

Эффекты М-холиноблокаторов:

- расслабление гладкой мускулатуры проксимального отдела бронхов;
- уменьшение 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.
- Устраняют 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.
- Ацетилхолиновый компонент бронхоспазма присутствует всегда, но в редких случаях он является определяющим

Показания в назначении ингаляционных М-ХБА :

- У больных с холинергическим типом БА;
 - БОС, обусловленный физической нагрузкой, холодом, вдыхаемой пылью и т.п.;
 - При выраженной бронхорее;
 - При наличии противопоказаний или толерантности к β_2 -АМ
-

Производные 1,3-диметилксантина

Препараты теофиллина короткого действия:

аминофиллин (эуфиллин = теофиллин (80 %) + этилендиамин (20 %))



Препараты теофиллина пролонгированного действия:

- *1-го поколения, применяемые 2 раза в сутки:*
теодур, теопэк, теотард, дуорофиллин,
- *2-го поколения, применяемые 1 раз в сутки:*
эуфилонг, унифил, тео-24

Фармакодинамика теофиллина

Действует на пуринергическую систему:

- Блокирует A_1 -рецепторы:
- ↓ активность ФДЭ 3, 4 и 5 типов
 1. гладкомышечных клеток бронхов;
 2. тучных клеток и лейкоцитов → ↓ способность Fc-рецепторов связывать IgE;
 3. ТК, легочных макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов → ↓ освобождение БАВ;

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 улучшения функции диафрагмы и межреберных мышц
- стимуляция ДЦ
- ↑ мозговое
- ↑ 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

- БА: купирование (в/в) при рефрактерности к β_2 миметикам,
- профилактика ХОБЛ
- легочная гипертензия
- расстройства дыхания
- нарушения мозгового кровообращения



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 1-2 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
- Эфедрин гидрохлорид п/к или в/м по 0,5-1 мл 5% р-ра (амп по 1 мл). Начало действия через 30-40 мин.

ЛС, устраняющие отек слизистой оболочки bronхов: набухание, инфильтрацию

Средства базисной терапии:

1. Противоаллергические
2. Противовоспалительные
3. Препараты ГКС

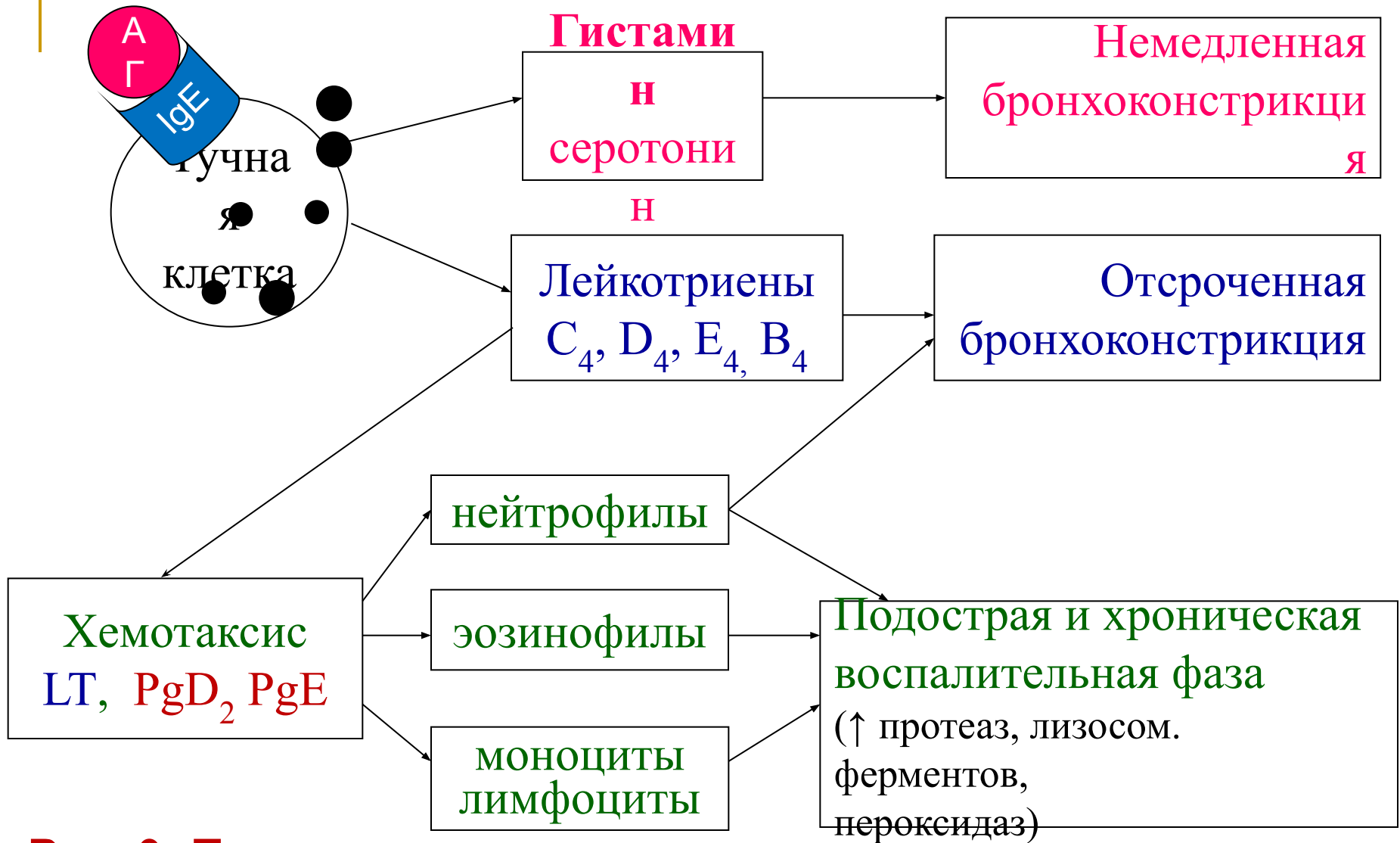


Рис. 3. Патогенез иммунного воспалительного процесса

Противоаллергические средства

Стабилизаторы мембран тучных клеток:

- *Препараты для системного применения*
кетотифен (задитен)
- *Препараты для ингаляций*
кромоглицевоая к-та, кромолин-натрий (интал),
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!

Эффекты стабилизаторов мембран

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

Средства, препятствующие действию лейкотриенов

- **Антагонисты лейкотриеновых рецепторов:**

Зафирлукаст (аколат)

монтелукаст (сингуляр)

- **Ингибитор 5-ЛОГ: Зилеутон**



Препараты с антимадиаторным действием:

Фенспирид (эреспал)

Фузафунгин (биопарокс)



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

Фузафунгин (биопарокс) – Выделен из культуры

гриба *Fusarium lateritium* (штамм 437); аэрозоль 400 доз 0,000125/доза

Антибактериальная активность в отношении:

- Все Гр⁺ м/о, включая: *Streptococcus* spp. группы А, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*;
- Гр⁻ м/о: некоторых штаммов *Neisseria* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma* spp., некоторых анаэробов,
- Грибов рода *Candida*.

Самостоятельное противовоспалительное действие - снижает концентрацию

- фактора некроза опухоли;
- экспрессию молекул межклеточной адгезии
- свободных радикалов макрофагами при сохранении фагоцитоза;

Показания: лечение инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, синусит .

Препараты глюкокортикостероидных гормонов (ГКС)

Системные: преднизолон и др.

Ингаляционные:

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

Комбинированные препараты:

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

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 лимфоцитов,
- ↓ продукции их цитокинов

Противоаллергического действия

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

Противовоспалительное действие – влияние на «поздние» реакции иммунного воспаления

- ↑ синтез **противо**воспалительных белков
- ↓ синтез и высвобождение **про**воспалительных цитокинов, ЦОГ-2 и простагландинов и др.
- ↓ **проницаемость сосудов**
- ↓ **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.

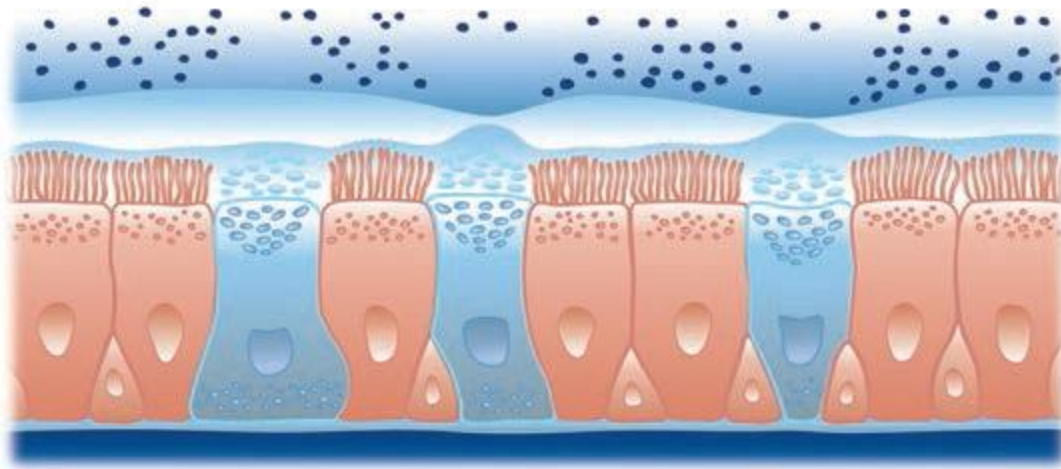
Беклометазон - *Д/аэрозоль* 200 доз по 50, 100
или 250 мкг/доза

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;



Средства, облегчающие отделение мокроты

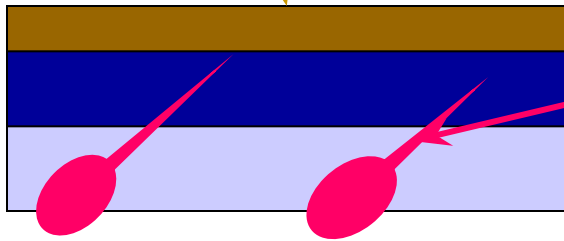
Отхаркивающие (секретомоторные) и муколитические (секретолитические) средства - симптоматическая терапия – устранение обтурации бронхов слизистой пробкой

Направленность действия отхаркивающих и муколитических средств

Вязкоэластичная фаза (гель): гликопротеины, альбумины, глобулины, липиды

Жидкая фаза трахеобронхиального секрета (золь): вода + электролиты

мерцательные движения ресничек



При воспалении:

- ↑ синтез нейтральных, кислых муцинов и ↓ содержание воды.
 - м/д молекулами муцинов образуются дисульфидные мостики и водородные, электростатические связи
- ↓ текучесть, ↑ адгезивности.

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.
-

Классификация: преимущественно

Рефлекторно усиливающие секрецию бокаловидных клеток

- **растительные:**

терпингидрат (из пиненовой фракции скипидара)
алкалоиды тр. Термопсиса ланцетного,
корней Ипекакуаны

- **Синтетические:** натрия бензоат

Резорбтивного действия

- **Эфирные масла** тр. чабреца (*Пертуссин*), лист мать-и-мачехи, багульник, тр. душицы, плодов аниса, почек сосны, и др.

- **Сапонины** корней солодки, алтея (*мукалтин*), лист подорожника, первоцвета (*Гербион сироп*), корневищ и корней девясила, цветов липы.

- **Синтетические:** калия и натрия йодиды, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат



Фармакодинамика отхаркивающих средств **рефлекторного** действия

Оказывают действие - через гастро-пульмональный 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.



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, девясил, подорожник, и др.)

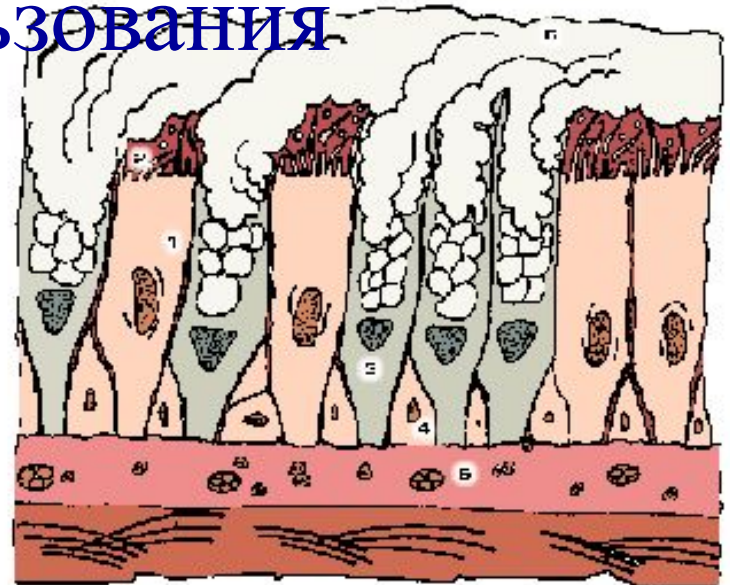
Являются *осмотически активными веществами* удерживающими около себя воду,

Фармакодинамика.

- гидратирование мокроты с ↑ объема золь-слоя приводит к лучшему скольжению гелевого слоя по его поверхности и лучшему отхаркиванию.
- оказывают **обволакивающий** эффект,
- что сопровождается **противовоспалительным, репаративным и противокашлевым** эффектами.



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 продуктивным кашлем с **густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой.**

Муколитические препараты нельзя комбинировать с противокашлевыми ЛС!

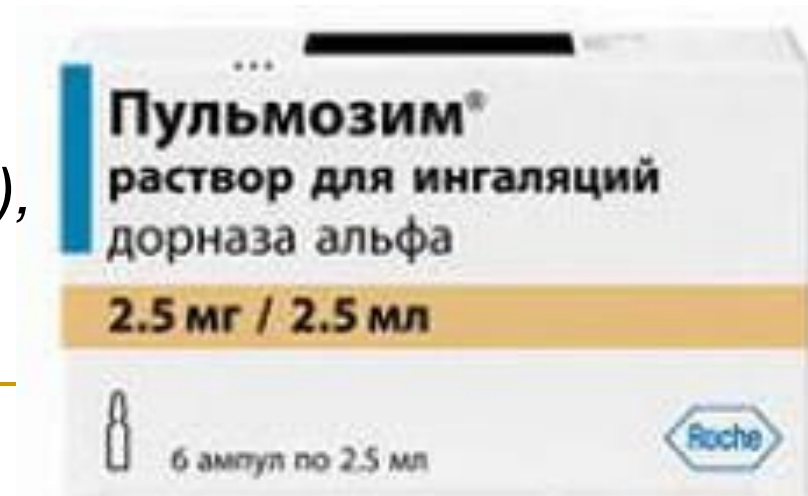
Муколитические средства

Синтетические:

- Производные цистеина:
ацетилцистеин, карбоцистеин (с 1 мес), месна
- бензиламина: бромгексин, амброксол
- Гвайфенезин (с 3 мес)

Препараты ферментов:

- Трипсин кристаллический, химотрипсин кристаллический, химопсин,
- Рибонуклеаза аморфная,
- Дезоксирибонуклеаза
(Дорназа-α = пульмозим),
- Иммозимаза



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*

бензиламины: бромгексин, амброксол

Особенности фармакодинамики:

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

ГВАЙФЕНЕЗИН: РИНИКОЛД БРОНХО, КОЛДАКТ БРОНХО, АСКОРИЛ ЭКСПЕКТОРАНТ, ТУССИН ПЛЮС - (сироп), СТОПТУССИН (табл), НОВО-ПАССИТ (р-р)

- ↓ поверхностное натяжение мокроты;
- ↓ адгезивные свойства мокроты,
- ↑ секрецию серозного компонента слизи.