

**№1: Средства, применяемые при
синдроме нарушения
бронхиальной проходимости.
Отхаркивающие средства.
Особенности их применения у
детей.**

Жусупова Г.Д.
Кафедра общей фармакологии

Механизм развития воспаления

Респираторные вирусы



Цилиндрический мерцательный эпителий
дыхательных путей



Медиаторы воспаления: гистамин, брадикинин, лейкотриены, фактор
активации тромбоцитов



Повышение сосудистой проницаемости
Влияние на рецепторы дыхательных путей



Миграция клеток воспаления

Холинергическая иннервация является преобладающим контролирующим фактором нормальной физиологии легких

- бронхомоторный тонус
- секреция подслизистыми железами цилиарной активности эпителиальных клеток.
- формирование бронхообструктивного синдрома,
- бронхиальной гиперреактивности

Холинергические нервы

- Стимуляция холинергических парасимпатических нервов вызывает бронхоконстрикцию
- Антихолинергические препараты ингибируют бронхоконстрикцию, блокируя холинергические рецепторы на поверхности тучных клеток и ингибируют выделение медиаторов

Адренергическая иннервация помогает справляться с чрезвычайными ситуациями:

-
- α -рецептор - вазоконстрикция
 - β_1 -рецептор - увеличение ЧСС
 - β_2 -рецепторы - релаксация гладкой мускулатуры бронхов, ингибирование выделения медиаторов воспаления, блокирование действия медиаторов на клетки (гладкомышечные, эпителиальные, секретирующие)

Лекарственные

средства:

□ **Препараты для
базисной терапии:
контроль заболевания**

□ **Препараты для
симптоматической
терапии:
снятие симптомов**

Классификация бронхолитических средств:



- Препараты для симптоматической терапии
- Препараты для базисной терапии

Препараты для симптоматической терапии:

Короткодействующие β -2 агонисты

□ Сальбутамол

□ Фенотерол

M-холинолитики

□ Ипратропиум бромид

Ксантины

- Эуфиллин

Комбинированные (КДБА + антихолин. препараты)

□ фенотерол+ипратропиум

Системные кортикостероиды

- преднизолон

Ингаляционные кортикостероиды (через небулайзер)

- будесонид-небулы

Препараты для базисной терапии:

□ Кромоны

- Кромогликат натрия
 - Недокромил натрия
-

□ Средства, влияющие на лейкотриены

- ингибиторы синтеза: zileuton
- блокаторы рецепторов: зафирлукаст, монтелукаст

□ Ингаляционные глюкокортикостероиды

- Беклометазона дипропионат (БДП)
- Будесонид
- Флутиказона пропионат

β-2 агонисты

Неселективные β-адреномиметики:

Эпинефрин, изопреналина гидрохлорид,
орциприналин, эфедрина гидрохлорид

Селективные β-адреномиметики:

Сальбутамол, фенотерол, гексопреналин, тербуталин,
сальметерол, формотерол

Показания:

-
- Анафилактический шок
 - Остановка сердца
 - AV-блокада
 - Купирование и профилактика приступов бронхиальной астмы
 - Стимуляция ЦНС при нарколепсии
 - Миастения

Побочные эффекты:

- Тахикардия, аритмии
- Стенокардия
- Повышение АД
- Отек легких
- Тревожность, головокружение, тремор
- Тошнота
- Синдром «рикошета»

Противопоказания:

-
- Гиперчувствительность
 - Артериальная гипертензия
 - Стенокардия
 - Выраженный атеросклероз
 - Аневризма
 - Сахарный диабет
 - Тиреотоксикоз

M-холиноблокаторы:

□ **Природного происхождения:**

□ **Атропин**

□ **Синтетические:**

□ **Метацин (метоциния йодид)**

□ **Ипратропия бромид (атровент)**

□ **Тиотропия бромид (спирива)**

□ **Тривентол**

□ **Пиренцепин**

Ипратропия бромид, окситропия бромид -

антихолинергические бронходилататоры –
альтернативные бронходилататоры при
развитии побочных эффектов на β 2-агонисты.

- Применение ипратропия совместно с ингаляционными β 2-агонистами приводит к статистически значимому улучшению функции легких при острой астме и значительно снижает риск госпитализации.

Атровент (раствор для ингаляций)

- Препарат первого выбора для небулайзерной терапии обострений и для длительной профилактики обострений ХОБЛ
- Не вызывает привыкания при длительном приеме
- Самый безопасный бронходилататор
- Обладает уникальным преимуществом для группы больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

Тиотропия бромид (спирива):

-
- Бронходилатирующий эффект дозозависим и сохраняется до 24ч
 - Выраженный эффект – на 3 сутки
 - Снижает частоту обострения ХОБЛ
 - Применяется в виде порошка ингаляционно с помощью ингалятора HandiHaler
 - **Не применяется для купирования бронхоспазма!
Может привести к бронхоспазму!**

Комбинированные препараты – β2-адреномиметик+М-холинолитик

-
- 
- Беродуал, Беродуал Н
 - (ипратропия бромид моногидрат + фенотерол гидробромид)
 - Для купирования и предупреждения приступов бронхоспазма
 - Ингаляционно: аэрозоль, раствор

Ксантины:

-
- 
- Теофиллин
 - Аминофиллин (растворимый теофиллин)
 - Теобромин
 - Прологированные теофиллины:
 - I поколение: теофиллин, дипрофиллин;
 - II поколение: теотард, теопэк, ротафил;
 - III поколение: теонова, унифил, армофиллин, эуфилонг и др.

Механизм действия ксантинов:

-
- Ингибрует фосфодиэстеразу
 - Повышает уровень цАМФ
 - Стабилизация мембран тучных клеток
 - Торможение высвобождения медиаторов анафилаксии
 - Стимуляция мукоцилиарного клиренса

Фармакодинамические эффекты КСАНТИНОВ:



- Увеличение коронарного кровотока
- Увеличение силы и частоты СС
- Снижение давления в малом круге кровообращения
- Улучшение мозгового кровообращения
- Слабое диуретическое действие (увеличивает кровообращение и стимулирует клубочковую фильтрацию)

Препараты пролонгированного действия:

- Хорошо абсорбируются из ЖКТ, биодоступность 88-100%
- Связь с белками плазмы до 60%
- С макс – 6ч
- Проникают через плацентарный барьер
- Метаболизируются в печени с участием цитохрома – 90%
- T_{1/2} у некурящих – 6-12ч, у курящих – 4-5ч
- Эффективные концентрации в крови – при приеме препаратов 2 раза в день

Ингаляционные ГКС:



- Уменьшают отек бронхов и секрецию слизи
- Усиливают действие агонистов β -адренорецепторов
- Ингибируют аллергические реакции

Беклометазон



- Эффективно контролирует симптомы БА и улучшает функцию внешнего дыхания
- Ингаляционно
- Инактивируется в печени
- Выводится кишечником
- Противопоказан при беременности, активном туберкулезе, непереносимости компонентов
- Аэрозоль, порошок для ингаляций, спрей назальный

Будесонид (пульмикорт, бенакорт)

□ Снижение потребности в применении системных стероидов

Снижение частоты обострений

Улучшение функции легких

Снижение продолжительности госпитализаций

Безопасность при применении будесонида у детей

□ Не влияет на функцию надпочечников

Не приводит к развитию остеопороза

Не угнетает линейный рост

Предназначен для поддерживающей
противо-
воспалительной терапии БА у детей от
6 месяцев

Будесонид (пульмикорт, бенакорт)

Формы выпуска:

- Суспензия для ингаляций: _____
- контейнеры 2мл 1 доза – 0,125; 0,25; 0,5мг/мл
- Порошок для ингаляций (турбухалеры) 0,2 мг/доза – 100, 200 доз
- Аэрозоль для ингаляций мите (баллончики) 50мкг/доза – 200 доз
- Аэрозоль для ингаляций форте – 200мкг/доза – 200 доз



сusp. д/ингал. доз. 0,25
или 0,5 мг/мл, конт. ПЭ 2 мл,
конверт алюм. 5, пач. картон. 4
Пульмикорт®



Флутиказон (фликсотид)



- Не предназначен для купирования приступов БА
- В комбинации с β -адреномиметиками серетид мультидиск – (1 доза - сальметерола 50 мкг и флутиказона 100; 250; 500 мкг) порошок для ингаляций; 60 доз во флаконе
- Крем, мазь, аэрозоль для ингаляций, ротодиски (порошок д/и), суспензия водная-спрей назальный



*пор. д/ингал. доз. 50 мкг + 100 мкг,
60 доз, ингал. доз. «Мультидиск»,
пач. картон. 1*

Серетид® Мультидиск

Противоаллергические средства

Стабилизаторы мембран тучных клеток:

- Хромогликат натрия (кромолин-натрий, интал)
- Недокромил-натрий (тайлед)
- Кетотифен (задитен)

Блокатор H₁-гистаминовых рецепторов:

Фенспирид (эреспал) – сироп, табл

Комбинированные средства

Дитэк (бета-2-адреномиметик - Фенотерол + Кромолин натрия)

Фенспирид (эреспал)

- *антигистаминное, спазмолитическое, противовоспалительное действие*

- антиэкссудативное действие
- препятствует развитию бронхоспазма
- блокада H_1 -гистаминовых рецепторов
- миотропный спазмолитический эффект
- снижает продукцию различных факторов воспаления (цитокины, производные арахидоновой кислоты, свободные радикалы).

Средства, влияющие на лейкотриеновую систему:

Ингибиторы синтеза (5-липоксигеназы):

 zileuton (противовоспалительный эффект, расширение бронхов)

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов:

 Зафирлукаст (аколат) (LTD₄, LTE₄) –
противовоспалительное действие

 Монтелукаст (сингуляр) (LTD₄)

 пранлукаст, томелукаст, побилукаст, верлукаст и др.)

Зилеутон:

- селективный и обратимый ингибитор 5-липооксигеназы, уменьшает образование сульфидопептидных лейкотриенов (ЛТ) и ЛТВ4.
- оказывает бронхорасширяющее действие (начало в течение 2-х часов, продолжительность - 5 часов после приема) и предупреждает развитие бронхоспазма, вызываемого аспирином и холодным воздухом.
- Таблетки по 300 и 600 мг. Его особенность - короткий период полувыведения, что требует 4-кратного приема в течение суток.

Антагонисты сульфидопептидных ЛТ:

- обладают бронхорасширяющей активностью (начало в течение 2-х часов, продолжительность - 4-5 часов после приема)

- Зафирлукаст (аколат) ингибирует микросомальные ферменты
- Принимается внутрь натошак
- Монтелукаст (сингуляр) не ингибирует микросомальные ферменты
- Принимаются внутрь независимо от приема пищи
- Применяются для профилактики и длительного лечения БА

Средства для облегчения отделения слизи (мокроты) из бронхиального дерева (отхаркивающие средства):

- 1. Средства, рефлекторно стимулирующие отхаркивание:
 - препараты термопсиса, алтея, солодки и др.
- 2. Прямого действия:
 - а) Муколитические средства (секретолитики):
 - ацетилцистеин, карбоцистеин, метилцистеин, амброксол, бромгексин;
 - б) ферментные (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза (пульмозим) - муковисцидоз.

Сурфактанты:

-
- 
- основным патогенетическим фактором респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных является дефицит в легких сурфактанта (в переводе с английского — поверхностно-активное вещество) сложный комплекс, включающий белки, фосфолипиды, полисахариды

Сурфактанты:



- **1. Естественные сурфактанты:**
- **Порактант альфа – куросурф.**
- **2. Синтетические:**
- **Колфосцерила пальмитат – экзосурф для новорожденных.**

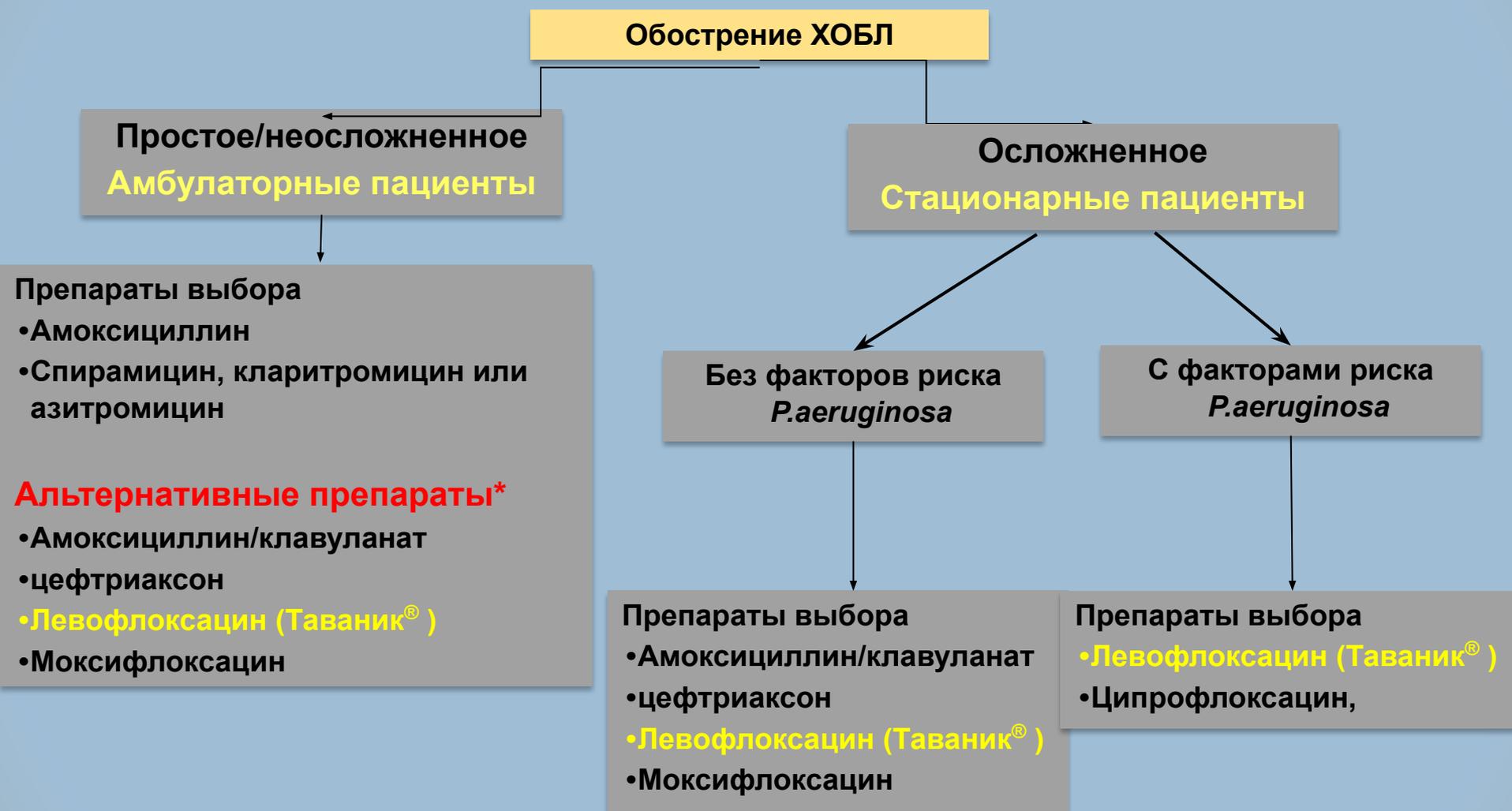
Куросурф:

- Природный сурфактант (фосфолипиды, протеины),
- Показан для лечения РДС у недоношенных новорожденных
- Назначается эндотрахеально в дозе 200мг/кг, при необходимости дополнительно 1 или 2 половинные дозы 100мг/кг с интервалом 12ч. (максимальная доза – 300-400мг/кг)

Средства, применяемые
при синдроме
уплотнения легочной
ткани:

антибактериальные
препараты.

Выбор антибиотика при лечении бактериального обострения ХОБЛ



***при неэффективности бета-лактамов/макролидов или при аллергии на них**

Антибактериальная терапия при ХОБЛ:

Пенициллины:

Ампициллин/сульбактам

Амоксициллин

Амоксициллин/
клавулановая кислота

Макролиды

- Спирамицин
- Азитромицин
- Кларитромицин

Цефалоспорины II-III генерации:

Цефуроксим

Цефтриаксон

Цефоперазон

Фторхинолоны

Ципрофлоксацин

Левифлоксацин

Группы антибиотиков при внебольничной пневмонии

-
- 
- **бета-лактамы :**
 - **(амоксициллин; амоксициллин/клавуланат)**
 - **макролиды**
 - **цефалоспорины II-III поколения**
 - **респираторные фторхинолоны**

Тяжелая внебольничная пневмония



- **Цефалоспорины II - III поколения** (цефуроксим, цефтриаксон, цефтазидим) **в сочетании с макролидами**
- **Альтернатива** - респираторные фторхинолоны + макролиды карбапенемы + макролиды

Критерии эффективности антибактериальной терапии:



- **Температура $< 37,5$ С**
- **Отсутствие интоксикации**
- **Отсутствие дыхат. нед-ти (ЧДД < 20)**
- **Отсутствие гнойной мокроты**
- **Кол-во лейкоцитов $< 10 \times 10^9$ /л,
нейтрофилов $< 80\%$**
- **Отсутствие отрицательной динамики на
рентгенограмме**

Ступенчатая антибактериальная терапия



- В/в - внутрь
- Инъекционные антибиотики в первые 2-4 дня заболевания
- Затем переход на пероральный прием

Средства, применяемые
при дыхательной
недостаточности.

Противокашлевые
средства. Отек легких.

Аналептики:

-
- лекарственные средства, возбуждающие жизненноважные центры продолговатого мозга - сосудистый и дыхательный.
 - используются при ослаблении сосудистого тонуса, при угнетении дыхания, при инфекционных заболеваниях, в постоперационном периоде, отравлениях и пр.

Аналептики:

1) Препараты прямо активирующие дыхательный центр:

- бемеград;

- этимизол.



2) Средства, рефлекторно стимулирующие центр дыхания:

- цититон;

- лобелин.

3) Средства смешанного типа действия:

- кордиамин;

- камфора;

- коразол;

- углекислота.

Аналептики:

- *Бемегрид* – при отравлениях барбитуратами, выход из наркоза
- *Этимизол* - активизирует ретикулярную формацию ствола мозга, повышает активность нейронов дыхательного центра, усиливает адренокортикотропную функцию гипофиза, седативный эффект на кору ГМ.
- Применяется при отравлении морфином, ненаркотическими анальгетиками, после наркоза
- *цититон и лобелин* – при отравлении угарным газом

Аналептики:

- *Кордиамин* - стимулирует дыхательный и сосудодвигательный центры.
- Назначают при сердечной недостаточности, при шоке, асфиксии, интоксикациях.
- *Кофеин* – стимулирует кору ГМ (дозозависимо), стимулирует дыхательный и сосудодвигательный, центр блуждающего нерва.
- Влияет на обмен в-в: повышает основной обмен, увеличивает гликогенолиз, липолиз, высвобождение эпинефрина.

Противокашлевые средства:

-
- 
- Подавляют кашель - защитный механизм удаления содержимого из бронхов. Применение противокашлевых препаратов целесообразно тогда, когда кашель неэффективен.

Противокашлевые средства:

□ 1. Средства центрального типа действия:

□ - наркотические препараты (кодеин, морфин, этилморфина гидрохлорид - дионин);

□ - ненаркотические препараты (тусупрекс — окселадина цитрат, глауцина гидрохлорид - глаувент).

□ 2. Средства периферического типа действия
- либексин.

Отек легких:

- I. При высоком АД
- 1. Ганглиоблокаторы (пентамин, гигроний, бензогексоний)
- 2. Альфа-адреноблокаторы (аминазин, фентоламин, дипразин).
- 3. Сосудорасширяющие средства миотропного типа действия (эуфиллин, нитропруссид натрия).
- II. При нормотензии рекомендуется использовать :
- 4. Диуретики (фуросемид или лазикс, маннит, мочевины).
- III. При левожелудочковой недостаточности, применяют:
- 5. Сердечные гликозиды (строфантин, коргликон).
- 6. Наркотические анальгетики (морфин, фентанил, таламонал).

Отек легких:

-
- IV. При отеке альвеол и образовании в них пены используют пеногасители - СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ, АНТИФОМСИЛАН
 - V. Инъекционные ГКС – преднизолон, дексаметазон
 - VI. Сурфактанты