

*** СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА
ФУНКЦИЮ ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ**

* ЛС, влияющие на функцию дыхания :

1. ЛС, применяемые при бронхообструкции
2. Противокашлевые средства
3. Отхаркивающие средства
4. Стимуляторы дыхания
5. ЛС, применяемые при отеке легких

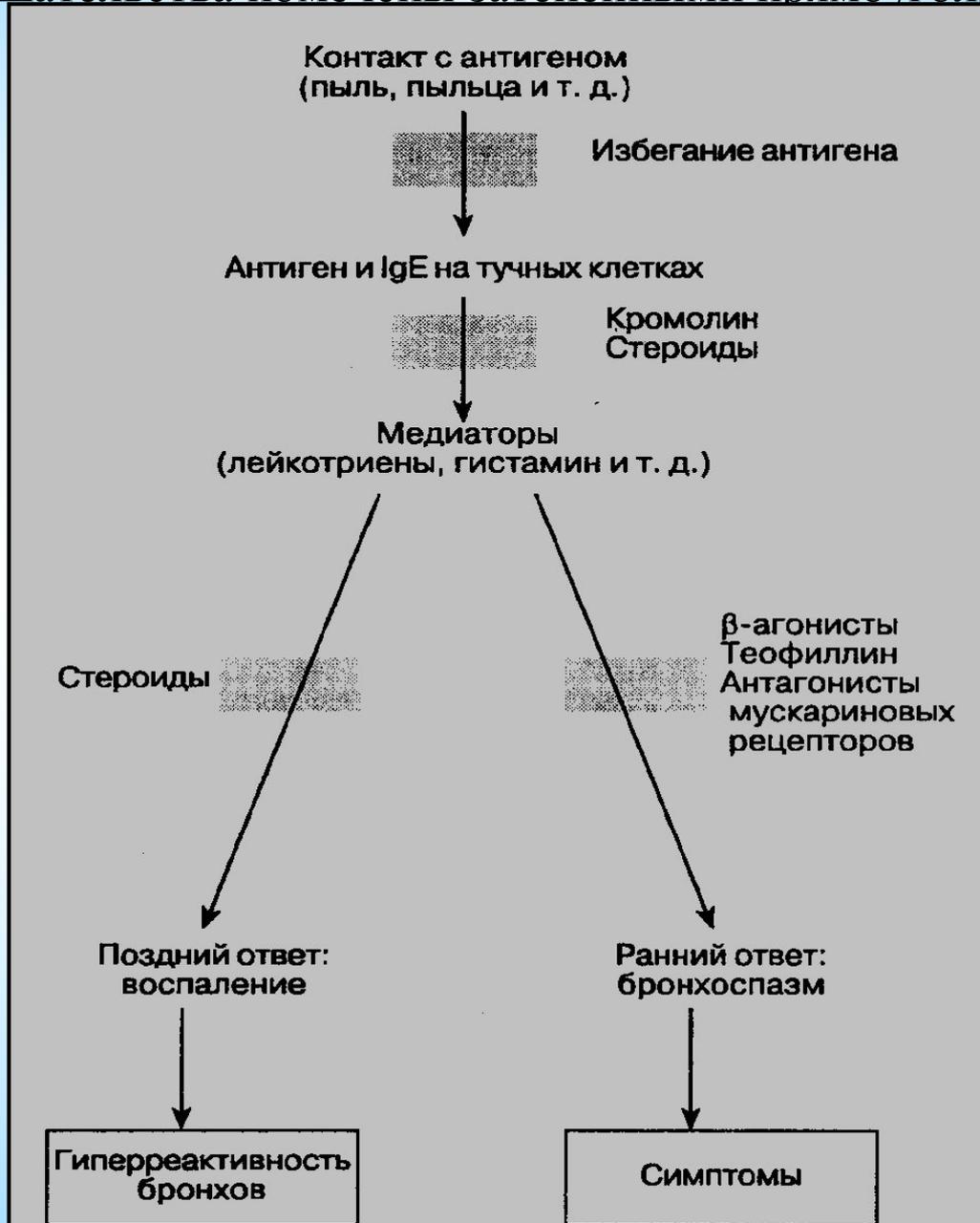
* Средства для лечения бронхиальной астмы

- * В основе патогенеза бронхиальной астмы лежат следующие изменения дыхательных путей:
- * спазм гладкой мускулатуры,
- * отек слизистой,
- * клеточная инфильтрация и
- * нарушение проходимости пробками из плотной слизи.

Для предупреждения и снятия бронхоспазма используют бронходилататоры.

Для снятия отека и инфильтрации - противовоспалительные средства

Основные стратегии лечения астмы. Терапевтические вмешательства помечены затененными прямоугольниками.



СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

* БРОНХОРАСШИРЯЮЩИЕ СРЕДСТВА

1. Адренэргические агонисты

а) В2 -адреномиметики:

короткого действия

*Сальбутамол**

Фенотерол

длительного действия

*Сальметерол**

Формотерол

сверхдлительного действия:

Индакатерол (Онбриз бризхалер),

Вилантерол ,

Олодатерол,

2. М-холиноблокаторы:

*Ипратропия бромид (атровент)**

Тиотропия бромид (спирива)

Гликопирроний (Сибри бризхалер)

Аclidиния бромид (Бретарис дженуэйр)

Умикледоний (Инкруз элипта)

3. Ингибиторы фосфодиэстеразы: Теофиллин

для купирования приступов *Аминофиллин (эуфиллин)*

пролонгированного действия *Теотард (не применяется!!)*

(продолжение) * **СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

* **БРОНХОРАСШИРЯЮЩИЕ СРЕДСТВА**

4. Комбинированные препараты:

*Беродуал (фенотерол+ипратропия бромид)**

Комбивент (сальбутамол+ипратропия бромид)

Интал плюс (сальбутамол+кромоглициевая к-та)

Серетид мультидиск (сальметерол+флютиказон)

Симбикорт (формотерол + будесонид)

Релвар Эллипта (формотерола фууроат+вилантерол)

Ультибро бризхалер (Гликопирроний+Индакатерол)

Спиолото респимат (Олодатерол+Тиотропий)

* СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

* ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ и ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ АНТИАСТМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

1. Глюкокортикоиды:

*Беклометазона дипропионат**

Будесонид

Флутиказон

2. Стабилизаторы мембраны тучных клеток:

Кромоглицевоая кислота (кромолин натрия, интал)

Недокромил (тайлед)

Кетотифен (задитен)

3. Антагонисты лейкотриенов:

а) Ингибиторы синтеза лейкотриенов

Зилеутон

б) Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

Зафирлукаст (аколат)

* СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

* ДРУГИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ

- Антигистаминные средства
- Блокаторы кальциевых каналов
- α -адреноблокаторы
- Доноры окиси азота
- Препараты, открывающие калиевые каналы

* Адреномиметики

1. Адренэргические агонисты в) β_2 –адреномиметики:

короткого действия

*Сальбутамол**

Фенотерол

Тербуталин

длительного действия

*Сальметерол**

Формотерол

Кленбутерол



НЕ ПРИМЕНЯЮТСЯ!

а) α - и β -адреномиметики:

*Адреналина гидрохлорид**

Эфедрина гидрохлорид

б) β_1 - β_2 –адреномиметики:

Изопреналин (изадрин)

Орципреналин (алупент)

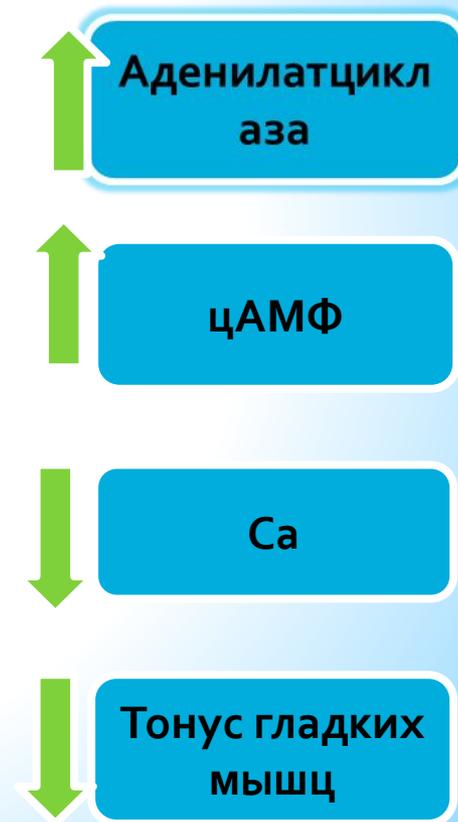
* МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

Стимуляция-β-адренорецепторов
бронхов →

активация аденилатциклазы →
увеличение образования цАМФ
→

снижение образования Ca в
клетках гладких мышц бронхов
→

расслабление гладких мышц
бронхов.



* ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕГКИЕ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

* Бронхолитический эффект:

- расширение бронхов,
- ингибирование высвобождения веществ, вызывающих бронхоспазм
(гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии),
- снижение бронхоспастических эффектов (ацетилхолина, гистамина, серотонина),
- повышение мукоцилиарного транспорта

Формотерол >сальметерол >изопреналин >сальбутамол

* Блокируют транспорт белков через эндотелиальные клетки → ↓ вероятность развития отека легких.

Салметерол > формотерол > сальбутамол и β₂-адреностимуляторы для ССС

* Положительное ино- и хронотропное действие

- ↑потребность миокарда в кислороде
- улучшают предсердно-желудочковую проводимость
- ↑возбудимость миокарда, - расширяют коронарные артерии

* ФАРМАКОКИНЕТИКА АДРЕНОМИМЕТИКОВ

- * **Введение:** перорально, в/в, ингаляционно
- * **Метаболизм:** в печени (при пероральном приеме и частично при ингаляционном, подвергаются пресистемному метаболизму)
Некоторые метаболиты обладают фармакологической активностью:
 - 3-метоксиизопреналин (метаболит изопреналина) - оказывает β_2 -адреноблокирующее действие
 - Сульфатированный эфир сальбутамола - β_2 -адреностимулирующее действие
- * **Экскреция:** с желчью и через почки
- * **Проникают через плаценту**-изопреналин, сальбутамол, тербуталин
- * **Секретируются с грудным молоком** -изопреналин, сальбутамол, тербуталин

* ВРЕМЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕЙСТВИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ β_2 -АДРЕНОМИМЕТИКОВ



ЛС	Доза, мг	Бронхолитический эффект		
		нач, мин	Макс., мин	Длит,
Короткого действия				
Орципреналин (алупент)	0,75	<4	30	2-3
Сальбутамол* (вентолин)	0,1	<4	30	4-6
Фенотерол (Беротек)	0,2	<4	45	5-6
Тербуталин (бриканил)	0,25	<4	45	5-6
Длительного действия				
Формотерол	0,012	>6	2	8-10
Салметерол	0,05	>30	2-4	12



Индакатерол* (Онбрез бризхалер)

Вилантерол (Умеклидиний)

Олодатерол* (Стриверди)

Абедитерол

Кармотерол



* Индакатерол (Онбрез® Бризхалер)

* Капсулы с порошком для ингаляций, 150 мкг, 300 мкг. По 10 капс. в блистере.

* доза 150 мкг 1 раз/сут.



*** ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АДРЕНОМИМЕТИКОВ**

- * Купирование приступов бронхиальной астмы
(β-адреномиметики короткого действия)**
- * Профилактика приступов бронхиальной астмы, особенно
ночных (β-адреномиметики длительного действия)**
- * Хронический обструктивный бронхит**
- * Нарушение предсердно-желудочковой проводимости
(изопреналин, орципреналин сублингвально или в/в)**
- * Как кардиотоники (при противопоказании сердечных
гликозидов)**
- * Спазм мозговых сосудов**
- * Начавшийся самопроизвольный аборт**

* ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

* При ингаляции терапевтических доз β_2 -адреномиметиков - практически отсутствуют

* При приеме неселективных препаратов:

- тахикардия
- тремор

реже

- аритмии
- учащение приступов стенокардии
- гипокалиемия

ВОЗМОЖНО

- ↑ концентрации свободных жирных кислот
- ↑ секреции инсулина

* Развитие толерантности - при длительном приеме β_2 -адреномиметиков или их передозировке (временно отменить)

* Синдром рикошета (резкий бронхоспазм)

* ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

* Абсолютные:

повышенная чувствительность к препарату

* Относительные:

артериальная гипертензия

стенокардия

гипертиреоз

тахикардии

Особые указания

С **осторожностью** следует применять у пациентов с сопутствующими **сердечно-сосудистыми нарушениями** (ИБС, острый инфаркт миокарда, аритмии, артериальная гипертензия), с **судорожными расстройствами, тиреотоксикозом, сахарным диабетом**, а также у больных, имеющих в анамнезе **неадекватный ответ** на действие агонистов β_2 -адренорецепторов.

применение адреномиметиков может приводить к развитию **парадоксального бронхоспазма**.

Снижение концентрации калия в сыворотке крови обычно бывает преходящим и не требует коррекции.

у пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать **содержание глюкозы** в крови

* Лекарственное взаимодействие АДРЕНОМИМЕТИКОВ

- * При одновременном применении с препаратами, **удлиняющими интервал QT**, возможно усиление этого эффекта. С осторожностью сочетать с ингибиторами **MAO**, трициклическими антидепрессантами.
- * Одновременное применение с **симпатомиметиками** может повышать риск развития нежелательных явлений. Не применять одновременно с другими агонистами β_2 -адренорецепторов.
- * Одновременное применение с производными **метилксантина**, **ГКС** или **диуретиками**, выводящими калий, может усиливать возможную **гипокалиемию**, вызываемую агонистами β_2 -адренорецепторов.
- * адреномиметики не следует применять одновременно с **блокаторами β_2 -адренорецепторов** (включая глазные капли).
- * Одновременное применение адреномиметиков с **верапамилем** привело к 2-кратному повышению AUC и C_{max} . При применении с **эритромицином** повышение AUC в 1.4 - 1.6 раз и C_{max} в 1.2 раза. С **кетоконазолом** - в 2 и 1.4 раз повышается AUC и C_{max} .

* ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АДРЕНОМИМЕТИКОВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

- * Усиливает действие - сочетание с М-холиноблокаторами и теофиллином



- * Глюкокортикоиды - повышают чувствительность рецепторов к β_2 -адреномиметикам



 **M-холинномиметики**

* МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ M-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

* Антагонисты мускариновых M₃ рецепторов

* препарат взаимодействует с пресинаптической мембраной синапса, не дает ацетилхолину взаимодействовать с рецепторами

* → ↓ активность гуанилатциклазы → ↓ цГМФ

* → ↓ содержания Ca в клетке => расслаб бронхов.

-Бронходилатация

окситропия бромид > атровент > атро

-Снижение бронхиальной секреции



* М-холинномиметики

Длительность	МНН	Торговое наименование	Доза
6 ч.	Ипратропиум бромид	Атровент	ПИ 400 мкг
12 час	Аклидиний*	Бретарис дженуэйр	
24 часа	Тиотропий*	Спирива респимат	18 мкг
	Гликопирроний	Сибри бризхалер	50 мкг
	Умеклидиний	Инкруз Эллипта	ПИ 55 мг

* ФАРМАКОКИНЕТИКА M-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ

- * Введение: ингаляционно, Начало эффекта: 20-40 мин
- * Максимальный эффект: 60 мин
- * Длительность эффекта: 5-6 ч (атровент), около 24ч (тиотропий)
- * Не проходят ГЭБ
- * Не секретируются с молоком
- * Из ЖКТ всасываются плохо
- * Метаболизм: в печени
- * Экскреция: с желчью, почками

* М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

* Показания к назначению

Бронхообструктивный синдром
Бронхиальная астма

* Противопоказания к назначению

Глаукома, атония кишечника,
Аденома предстательной железы (осторожно)

* Побочные эффекты

Сухость во рту
Диплопия (редко) запор, задержка мочи,
тахикардия, расслабление кишечника, матки.
Снижение секреции бронхиальных желез -
усиление бронхообструктивного синдрома

* Гликопиррония бромид* (Сибри бризхаллер*)

- * является антагонистом мускариновых рецепторов подтипа M1-3;
- * обладает в 4-5 раз большей селективностью в отношении M1- и M3-подтипа рецепторов по сравнению с M2. Это приводит к быстрому возникновению терапевтического эффекта после ингаляции препарата.
- * Гликопирроний бромид Капсулы с порошком для ингаляций 50 мкг*1 раз в день.



* Современные комбинированные бронхолитики

МНН	Торговое наименование	Доза
Олодатерол + тиотропия бромид	Спиолто респимат	ДАИ 2.5 мкг+2.5 мкг / 1 доза.
Вилантерол + умеклидиния бромид	Аноро эллипта	ПИ 22 мкг+55 мкг - 30 доз
Индакатерол+ Гликопирроний	Ультибро® Бризхалер®	ПИ 110 мкг+50 мкг
Аклидиний +Формотерол	Дуаклир Дженуэйр	ПИ 400 мкг / 12 мкг



кисл. с хлор. д/ингаляц. 50мкг+110мкг, вл. 5 (с дестр. д/ингаляц. (Бризхалер®), ингаляц. картридж, 3 Ультибро® Бризхалер®

* ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ (МЕТИЛКСАНТИНЫ)

* Механизм действия

* Ингибируют фосфодиэстеразу

- *бронхов* → , уменьшается цАМФ=> уменьшение внутриклеточной концентрации кальция → бронходилатация
- *тучных клеток* → угнетают высвобождение медиаторов воспаления
- *тромбоцитов* → снижают агрегацию тромбоцитов

* Блокируют аденозиновые A₁ рецепторы бронхиол

- бронходилатация
- снижение высвобождения гистамина из клеток легких

Уменьшение давления в малом круге кровообращения

* Усиливают синтез и высвобождение катехоламинов в коре надпочечников

* Улучшают сократительную способность истощенной диафрагмальной мышцы

* ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТИЛКСАНТИНОВ

- * Бронходилатация, улучшение бронхиальной проходимости
- * Слабое диуретическое действие
- * Увеличение коронарного кровотока
- * Увеличение силы и частоты сердечных сокращений
- * Снижение давления в малом круге кровообращения
- * Возбуждение дыхательного центра
- * Усиление вентиляции легких
- * Расширение внепеченочных желчных путей

* ЭФФЕКТЫ МЕТИЛКСАНТИНОВ

* ГЛАДКАЯ МУСКУЛАТУРА БРОНХОВ

- снижение тонуса бронхов (толерантность к метилксантинам не разв-ся)

* ЦНС

- стимуляция (низкие и средние дозы-снятие усталости; высокие дозы-стимуляция продолговатого мозга - нервозность , тремор, судороги)

* ССС

Сердце: прямое положительное хронотропное и инотропное д-е (синусовая тахикардия, ↑сердечного выброса, но ↑ потребления O₂)

Сосуды: расширение сосудов малого круга кровообращения

Кровь: снижение агрегации тромбоцитов, снижение вязкости крови

* ПОЧКИ

- ↑ клубочковой фильтрации и ↓ канальцевой реабсорбции (слабый диуретический эффект)

* ЖКТ

- ↑ секреции HCl и пищеварительных ферментов

* СКЕЛЕТНАЯ МУСКУЛАТУРА

* ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕТИЛКСАНТИНОВ

* ТЕОФИЛЛИН

Введение: пероральное, свечи. (плохо растворим в воде)

Метаболизм: 85-90% в печени (имеет значит. индив. вариабельность)

Связь с белками плазмы: до 65%

Выведение: почками (90% в виде метаболитов)

Время достижения C_{max} : 30-60 мин

Терапевтическая концентрация в плазме крови: 10-20 мкг/мл

Проходит плацентарный барьер

Проникает в грудное молоко

Небольшая широта терапевтического действия

При печеночной и почечной недостаточности возможна кумуляция

* ЭУФИЛЛИН (теофиллин-этилендиаминовый комплекс)

Введение: внутрь, в/в, ректально (хорошо растворим в воде) - возможность экстренной помощи

* ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ТЕОФИЛЛИНА -для перорального ведения, в крови обнаруживаются через 2 часа.

* МЕТИЛКСАНТИНЫ

* ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- * Тошнота
- * Боли в области желудка
- * Сердцебиение
- * Тремор
- * Головная боль
- * Головокружение
- * Нарушение сна

При повышении концентрации теофиллина в крови выше

35 мг/мл возможно появление симптомов гипоксии мозга, заторможенности, судорог, аритмии, сердечно-легочной недостаточности → обязательный контроль концентрации теофиллина в крови

*** Факторы, влияющие на T_{1/2} теофиллина**

Факторы, влияющие на метаболизм теофиллина	T_{1/2} ч
Здоровые некурящие	4-16 (в среднем 8,7)
Цирроз печени и сердечная недостаточность	20-30
Вакцинация БЦЖ и противогрипозной вакциной, herpes zoster, пневмония, легочное сердце, пища, богатая белками и витаминами	Удлинение
Табакокурение	4,4
Кофеинсодержащие напитки, продукты	Укорочение
Гипертиреоз	Укорочение
Прием теофиллина в утренние часы	C_{max} через 2 ч
Прием теофиллина в вечернии часы	C_{max} через 6 ч

* МЕТИЛКСАНТИНЫ

ПОКАЗАНИЯ

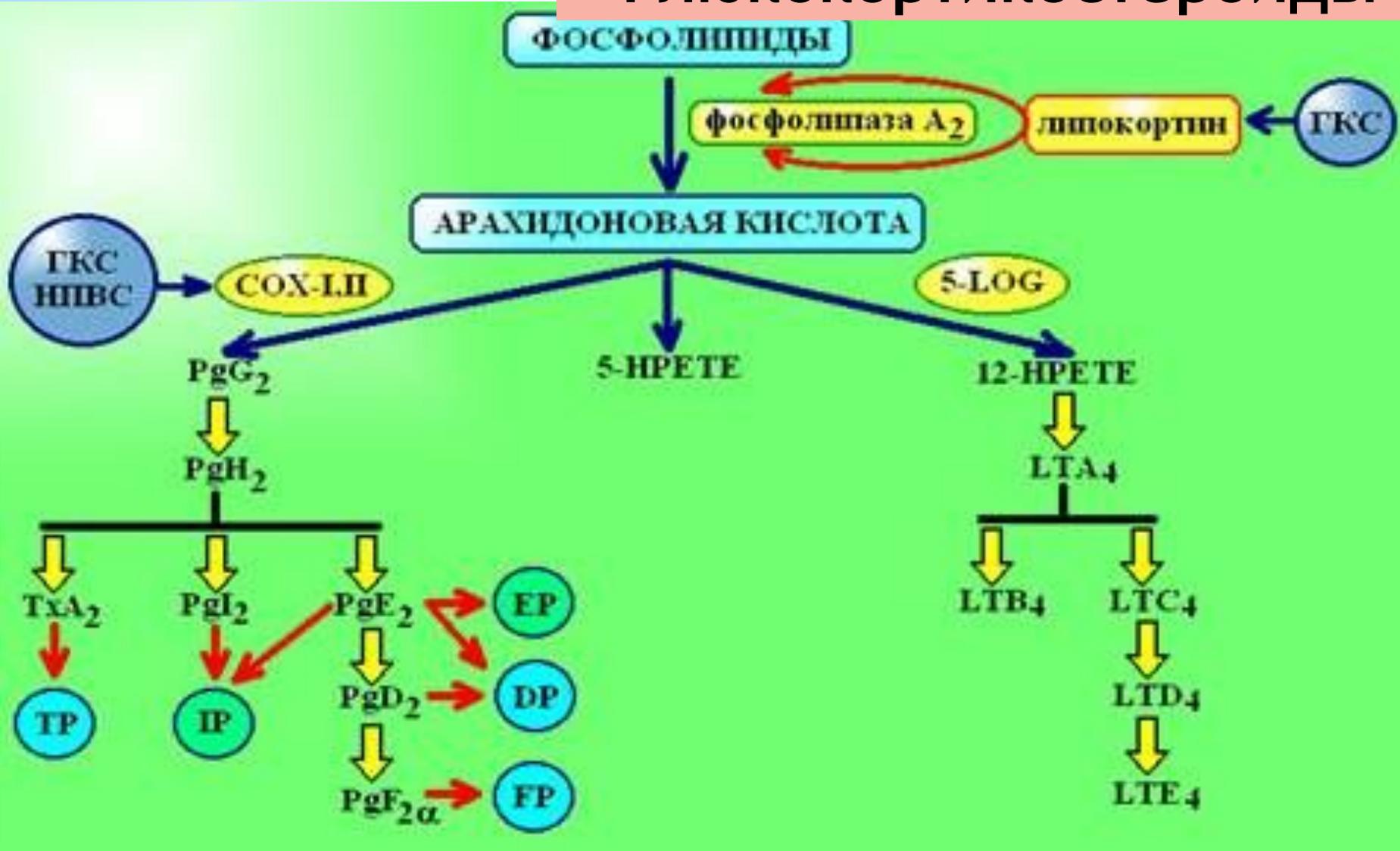
- * Бронхиальная астма
 - купирование приступов (эуфиллин в/в капельно)
 - лечение тяжелой обструкции дыхательных путей и легочной гипертензии (продолжительные курсы теофиллина)
- * Хронический обструктивный бронхит
- * Расстройства дыхания (дыхание Чейна-Стокса)
- * Мигрень
- * Нарушение мозгового кровообращения

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- * Выраженная артериальная гипотензия
- * Пароксизмальная тахикардия
- * Желудочковая экстрасистолия
- * Острый инфаркт миокарда
- * Распространенный атеросклероз

* С

* Глюкокортикостероиды



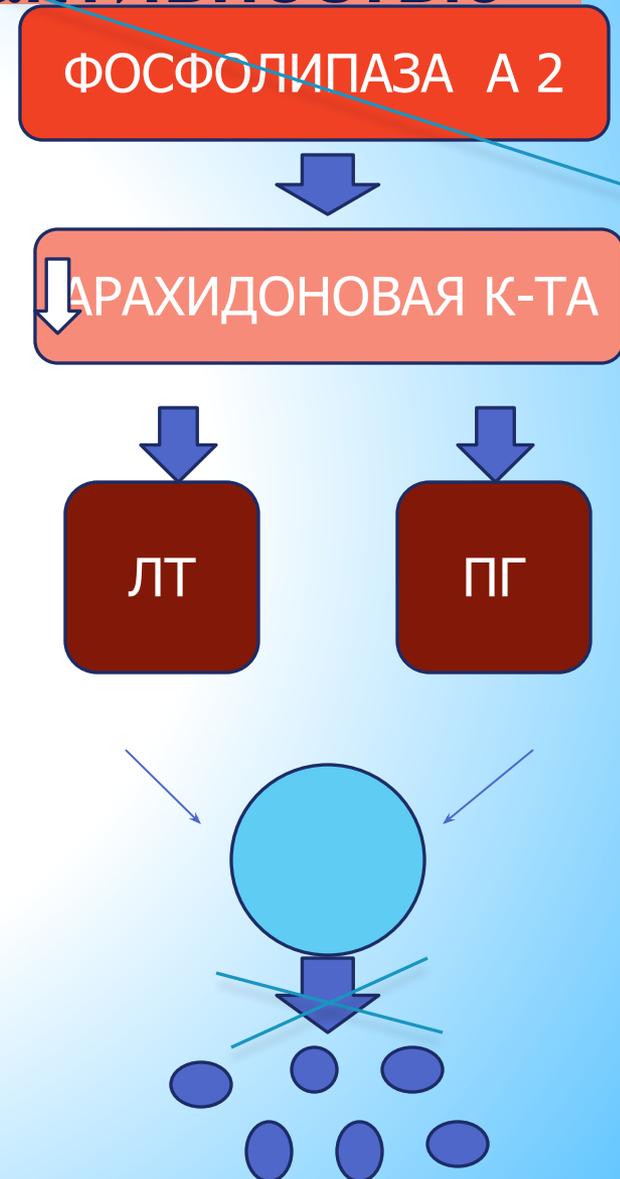
* средства с противовоспалительной и противоаллергической активностью

- Противовоспалительные
- Беклометазона дипропионат
- Флутиказона пропионат
- Гидрокортизона ацетат
- Дексаметазон

Механизм действия: угнетение фосфолипазы A2, уменьшение синтеза арахидоновой кислоты, уменьшение синтеза ЛТ и ПГ, уменьшение воспаления и иммунодепрессия, стабилизация мембран тучных клеток, уменьшение выделения медиаторов.

Сенсибилизация бета2 адренорецепторов=> бронходилатация.

Показания: бронхиальная астма, ринит.



ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ



1972 Беклометазона дипропионат

- + более низкая биодоступность по сравнению с системными ГК
- + широкий терапевтический индекс

Флунизолид, триамцинолон

1983 Будесонид

- + низкая системная биодоступность (11%)
- + широкий терапевтический индекс

1993 Флутиказон

- + минимальная системная биодоступность
- + более широкий терапевтический индекс
- + мощная активность

2003 Циклесонид



* Глюкокортикостероиды

Оказывают эффекты:

противовоспалительный

противоаллергический

антиэкссудативный

снижают гиперреактивность бронхов

После улучшения состояния дозу пр-та снижают
постепенно с интервалом 2 нед.

* Беклометазон

- * Бе-котид (дозированный аэрозоль, 200 доз),
 - * Беклазон (дозированный аэрозоль, 200 доз во флаконе),
 - * Беклазон - легкое дыхание (дозированный аэрозоль, 200 доз во флаконе с оптимизатором дозы),
 - * Бекломет-изихалер (порошок для ингаляций, 200 доз в дозирующем устройстве изихалер),
 - * Бекодиск (порошок для ингаляций, 120 доз в комплекте с дискхалером).
- * Применяется 2-4 раза в сутки. Поддерживающая доза 100—200 мкг.

* Будесонид

- * Будесонид, Пульмикорт турбухалер
- * Будесонид имеет более продолжительное действие, применяется 1-2 раза в сутки. Нарастание эффекта до максимума - в течение 1-2 нед.
- * 28% препарата попадает в системный кровоток
- * Побочные эффекты: как у бекломет., могут наблюдаться депрессия, нервозность, возбудимость.

* Флутиказон

- * (дозированный аэрозоль Фликсотид),
- * при аллергическом рините (спрей для носа Фликсоназе),
- * при заболеваниях кожи (мазь и крем Кутивейт).
- * При бронхиальной астме препарат применяется 2 раза в сутки ингаляционно (20% от введенной дозы всасывается в системный кровоток).

* Глюкокортикостероиды

Как правило, применяют в виде аэрозоля

Дозы (мкг/сутки)

Пр-т	Низкие	Средние	Высокие
Беклометазон	≤500	501-1000	>1000
Будесонид	≤400	401-800	> 800
Флутиказон	≤250	251-500	> 500



* Глюкокортикостероиды

Побочные эффекты (аэрозольный путь введения):

Кандидоз полости рта и верхних отделов дыхат.путей, охриплость голоса, кашель, першение и боли в горле, редко - эозинофильная пневмония, крапивница, сыпь, ангионевротический отек, бронхоспазм

при длительном применении у пожилых может развиваться остеопороз

Побочные эффекты при системном применении: атрофия мышц, кожи, стероидные язвы, перераспределение жира, остеопороз, аритмии, отёки, атрофия надпочечников

Противопоказания: ВИЧ, иммунодепрессивные заболевания, СД, язва желудка.

1-Й ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННО-

СТИ, ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ, ПОВЫШЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНО-

СТЬ В ПРЕПАРАТУ

Фиксированные комбинации в базисной терапии бронхиальной астмы

Сальметерол/флутиказон



Формотерол/будесонид



Беклометазон/формотерол



Комбинированные препараты кортикостероидов и β_2 -агонистов

- СЕРЕТИД МУЛЬТИДИСК – 1 доза содержит сальметерола 50мкг и флютиказона пропионата 100, 250 или 500мкг . Назначается 2 раза в день.

СЕРЕТИД ДАИ - 1 доза содержит сальметерола 25мг и флютиказона пропионата 50, 125 или 250 или.

- СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР – 1 доза содержит будесонида 80, 160, 320мкг и формотерола фумарата 4,5 мкг. Независимо от дозы препарат назначают 2 раза в день, однако разовая доза может колебаться, составляя 1 или 2 вдоха, возможен однократный прием.
- ФОСТЕР (система доставки модулит) – 1 доза содержит беклометазона 100 мкг и формотерола 6 мкг. Назначается 2 раза в день.

* средства с противовоспалительной и противоаллергической активностью

■ Противоаллергические

■ Кетотифен

Механизм действия: Неконкурентно блокирует H1 -рецепторы гистамина, блокирует ФДЭ, увеличивает цАМФ, стабилизация мембран тучных клеток, уменьшение выделения медиаторов, уменьшение тонуса бронхов.

Противоаллергический эффект развивается через 6-8 недель при постоянном приеме.

■ Кромолин натрий

■ Недокромил натрий

Механизм действия: блокирует вход кальция в клетку, стабилизация мембран, уменьшение выделения медиаторов, антибрадикининовое действие, уменьшение тонуса бронхов.

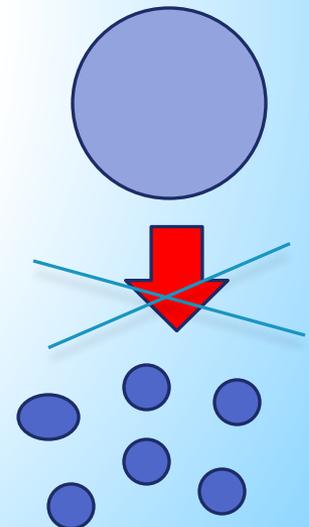
Средства, влияющие на ЛТ

Зилеутон

Механизм действия: ингибирует 5-липоксигеназу.

Зафирлукаст

Механизм действия: блокирует лейкотриеновые рецепторы.



* Стабилизаторы мембран тучных клеток

Кромолин-натрий (интал, кромогексал)

-Блокирует входение ионов Ca^{++} в тучные клетки легочной ткани.
Снижает высвобождение из тучных клеток медиаторов воспаления:
гистамина, брадикинина, лейкотриенов, простагландинов и др.

Осн. Эффекты:

1. Предупреждает развитие реакций аллергии и воспаления в бронхах и легочной ткани.
2. Предупреждает бронхоспазм при бронхиальной астме.

После ингаляции около 10% введенной дозы обнаруж. в системном кровотоке. Выводится почками и через кишечник.

Cromolyn sodium

Синоним: Aerosol Vicromat 200 доз (1 доза = 1 мг.)

Капсулы 0,02 для ингалятора.

Дозы (ингаляционно): 2-10 мг 4 раза в сутки

ПЭ: Кашель, бронхоспазм (можно избежать предварительной ингаляцией сальбутамола), тошнота, сыпь

Взаимодействие: возможно снижение доз глюкокортикостероидов



* Стабилизаторы мембран тучных клеток

Недокромил

- уменьшает высвобождение гистамина, лейкотриенов, простагландина D_2 из разл. клеток.

Снижает гиперреактивность бронхов

Дозы: аэрозоль для ингаляций 4 мг 4 раза в сутки

Побочные эффекты: кашель, бронхоспазм, тошнота, рвота, диспепсия, головная боль, ринит.

Взаимодействие: эффект усиливается при со с другими бронхолитиками



* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Лейкотриены - LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 - образуются через метаболизм арахидоновой к-ты под действием фермента 5-липоксигеназы.

Они вызывают бронхоспазм, гиперсекрецию, повышают сосудистую проницаемость (отек стенки бронха).

Их действие реализуется через лейкотриеновые рецепторы

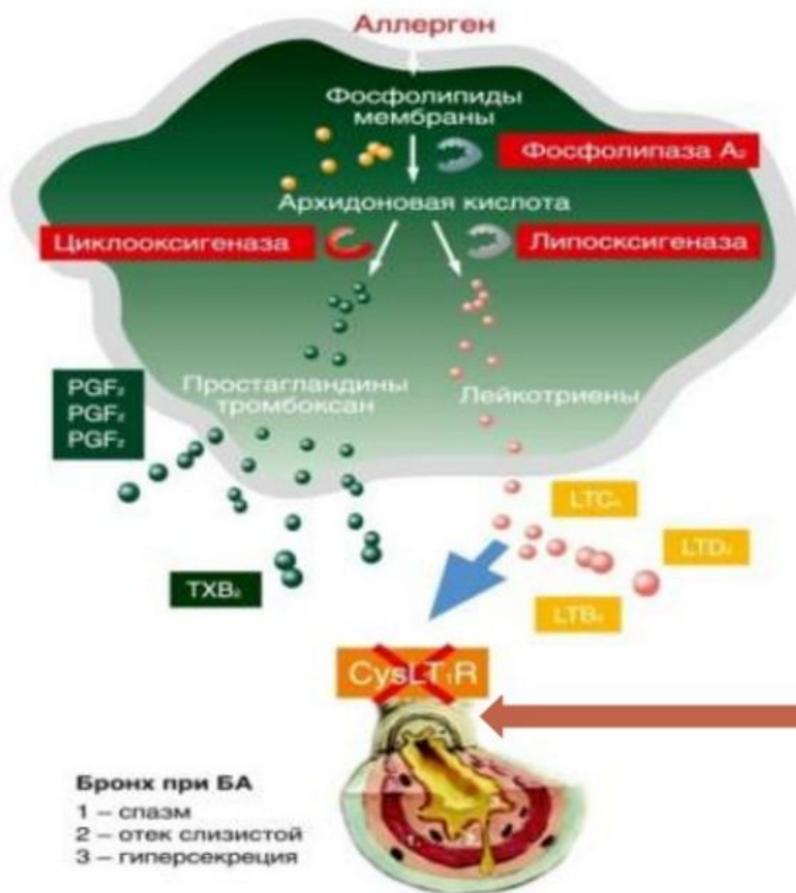
Показания

Аллергическая форма БА

Аспирин-зависимая БА

Астма физического усилия

Монтелукаст натрия (Синглю) механизм действия



LTC₄, LTD₄, LTB₄ – лейкотриены
CysLT₁R – рецептор цистеининовых лейкотриенов

Монтелукаст

Высокоселективный антагонист лейкотриеновых рецепторов прерывает каскад развития симптомов БА

* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Фармакокинетика

Зафирлукаст

T _{1/2} (ч)	10
T _{Смакс.} (ч)	3
Связь с белками(%)	99
Экскреция(%):	
почки	10
кишечник	90

Дозы

Зафирлукаст - 20 мг 2 раза в сутки, макс.
80 мг в сутки

Монтелукаст - взрослые - 10 мг в сутки
детям 6-14 л. - 5 мг/сутки

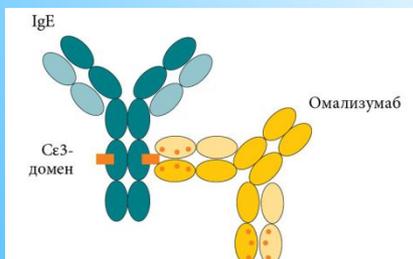
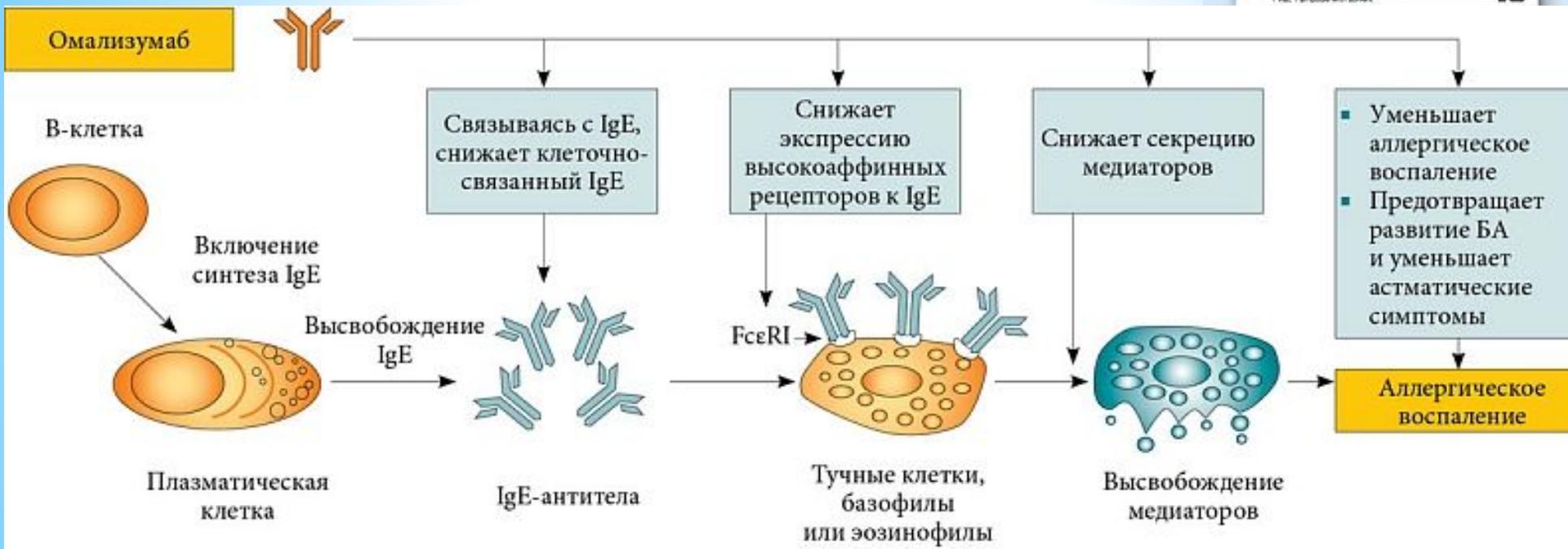


* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Побочные эффекты

Боли в животе, головные боли, аллергические реакции, тошнота, рвота, вялость, Апатия, гриппоподобный синдром, гепатомегалия, повышение «печеночных» трансаминаз

* Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела



омализумаб блокируют взаимодействие IgE с тучными клетками и базофилами.

* ВЫБОР СРЕДСТВ ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

* КУПИРОВАНИЕ АСТМАТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ

- * **Сальбутамол** - через струйные небулайзеры (также атровент, беродуал)
- * **Гидрокортизона гемисукцинат** - 100 мг в/в
- * Ингаляция **кислорода**
- * Коррекция ацидоза - в/в введение бикарбоната натрия
- * **Аминофиллин (эуфиллин)** в/в 250-300мг в 20-50 мл 5% р-ра глюкозы - при астматическом статусе

* ПРОФИЛАКТИКА АСТМАТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ

- * Купирование редких приступов -
В-адреномиметики короткого действия ингаляционно
- * Купирование бронхоспазма и профилактика приступов - комбинированные пре-ты (беродуал, дитек)
- * При учащении приступов (1-2 в неделю) или появлении ночных приступов В-адреномиметики длительного действия, сочетание с противовоспалительными препаратами (кромалин натрия, ингаляционные глюкокортикоиды)
- * М-холиноблокаторы - для лечения больных хроническим обструктивным бронхитом (а также В-адреномиметики длительного действия и пре-ты теофиллина)

* Противокашлевые средства

Кашель – защитный рефлекс, способствующий удалению из дыхательных путей мокроты и инородных тел.

Различают два вида кашля:

1. Продуктивный
2. Непродуктивный

При продуктивном кашле откашливается мокрота или удаляются инородные тела, попавшие в дыхательные пути, поэтому такой кашель полезен.

Противокашлевые вещества назначают при непродуктивном кашле в том случае, если он очень сильный.

* Противокашлевые средства:

- Средства центрального действия.

- Наркотические средства:

- Кодеин

- Этилморфина гидрохлорид

- Декстрометорфан

- Дименоксазол (эстоцин)

Механизм действия: угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса, локализующегося в продолговатом мозге.

Болеутоляющее действие, не подавляет дыхательный центр.

Показания: 1) сухой кашель при пневмонии, 2) как седативное средство, 3) аллергии. 4) Кодеин входит в состав микстуры Бехтерева.

Побочные: лекарственная зависимость, обстипация, сонливость, адrenoлитическое действие, астения, подавление дыхательного центра.

Противопоказания: дети до 2 лет(кодеин), дети до 6 месяцев(кодеина фосфат).

■ Ненаркотические средства:

Глауцин (Глаувент)

Окселадина цитрат (Тусупрекс)

Бутамирата цитрат

Механизм действия: угнетают кашлевой центр, ослабление гладкой мускулатуры бронхов.

Показания: сухой кашель, коклюш.

Побочные действия: тошнота, рвота, головокружение, утомление.

Противопоказания: гипотония, инфаркт миокарда (глауцин); трудно отделяемая мокрота, дети до 12 лет (окселадина цитрат).

Средства периферического действия

Преноксдиазин (Либексин).

Механизм действия: снижают чув-ть рец-ров - анестезия слизистой верхних дыхательных путей, облегчение отделения мокроты, бронхолитическое действие.

Показания: кашель.

Пронилид (фалиминт)

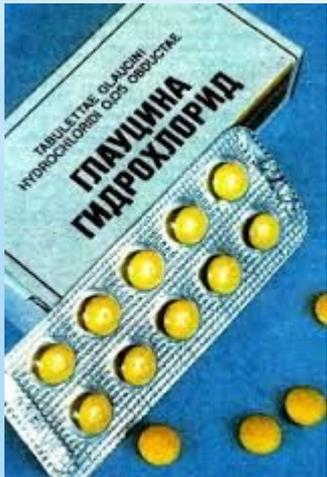
Глауцин

алкалоид Мачка желтого

Избирательно угнетает кашлевой центр продолговатого мозга.

В отличие от кодеина и других опиоидов не угнетает дыхание, не вызывает лекарственной зависимости. Обладает α -адреноблокирующим действием, снижает АД.

Эффект развивается через 30-60 минут и длится около 8 часов.



*Окселадин (Тусупрекс, Пакселадин)

Синтетическое производное фенилуксусной кислоты.

По фармакологическим свойствам сходен с глауцином.

Форма выпуска:

Oxeladin

Синоним: *Tusuprex*

Таблетки 10 и 20 мг.

ТУСУПРЕКС



*Преноксдиазин (Либексин)



Синтетическое производное оксидиазола.

Обладает местноанестезирующим действием.

Снижает возбудимость чувствительных окончаний дыхательных путей, раздражение которых вызывает кашель.

На ЦНС не влияет.

Лекарственной зависимости и угнетения дыхания не вызывает.

Оказывает бронхолитическое действие, способствует устранению спазма бронхов.

При воспалении бронхов оказывает противовоспалительное действие.

Противокашлевой эффект 3-4 ч

Побочное действие

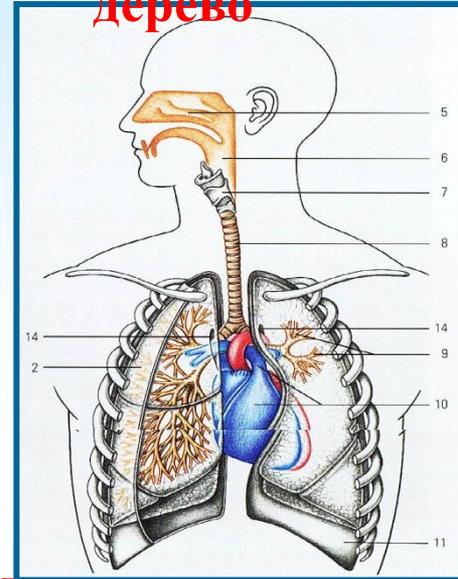
Онемение языка. Сухость слизистой полости рта, диарея



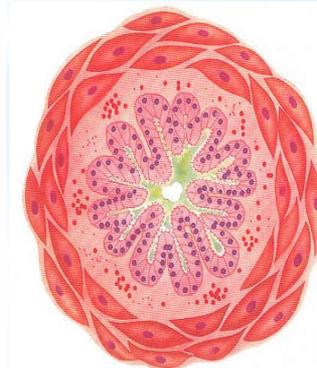
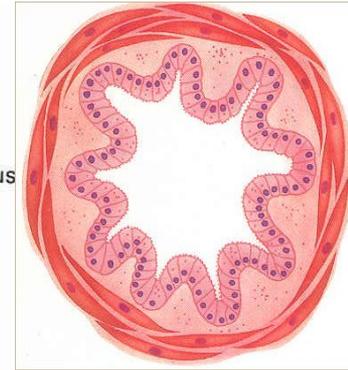
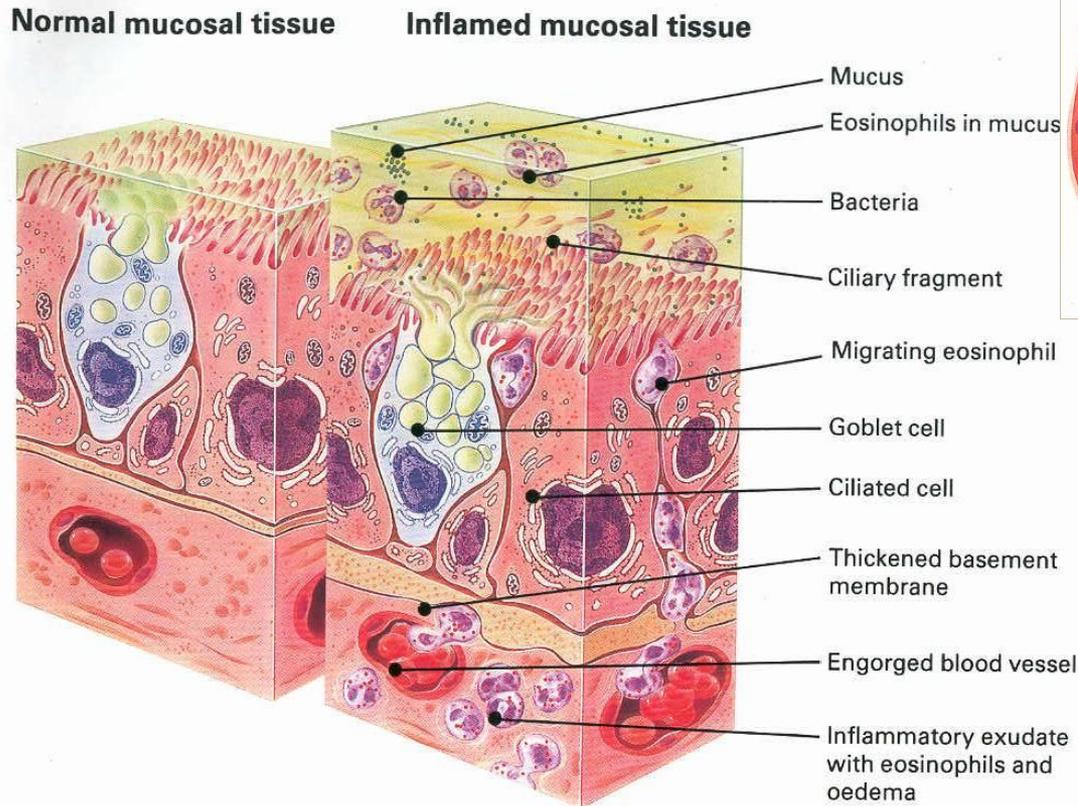
* Отхаркивающие средства

Это лекарственные препараты, которые применяют при воспалительных заболеваниях дыхательных путей с целью разжижения мокроты и облегчения ее удаления при кашле.

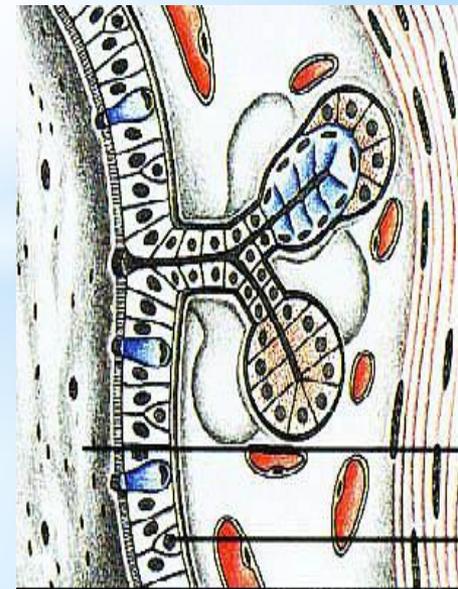
Бронхо-легочное дерево



Интенсивность отделения мокроты зависит от ее реологических свойств – вязкости и адгезивности, объема секреции бронхиальных желез, функции мерцательного эпителия



Ультраструктура стенки бронхов



* Классификация по механизму действия

Бронхосекреторные (Секретомоторные)(Регидранты)		Муколитики
<u>Рефлекторного действия</u>	<u>Резорбтивного действия</u>	1. Протеолитические ферменты
Трава Термопсиса	Натрия гидрокарбонат	Трипсин, Химотрипсин
Корень Алтея	Калия иодид	Рибонуклеаза, Дезоксирибонуклеаза
Трава Фиалки	Аммония хлорид	2. Синтетические
Корень Ипекакуаны		Ацетилцистеин, Карбоцистеин
Корень Истода		3. Стимуляторы синтеза сурфактанта
Терпингидрат		Бромгексин
		Амброксол
		Этимизол
		4. Заменители сурфактанта

* ОТХАРКИВАЮЩИЕ И МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

* СРЕДСТВА ОБЛЕГЧАЮЩИЕ ОТХОЖДЕНИЕ МОКРОТЫ

* Рефлекторного действия

Препараты ипекакуаны

термосиса

истода

алтея

солодки

Листа подорожника

трава чебреца, анисовое масло, эвкалиптовое масло и др.

Механизм действия: поступаая в ЖКТ, раздражает рецепторы желудка => рефлекторно увеличивает бронхиальных желёз, увеличивает активность мерцательного эпителия => усиливается сокращение мышц бронхов => мокрота более обильная и легко отделяема.

Показания: 1) вязкий густой секрет, 2) бронхиты, 3) пневмонии, 4) бронхиальная астма.

Побочные действия: рвота, тошнота.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка, дуоденит, риск лёгочных кровотечений

* Настой травы термопсиса

Содержит сапонины и эфирные масла, которые раздражают окончания чувствительных нервов слизистой оболочки желудка.

Рефлекторно активируется центр блуждающего нерва, увеличивается поступление импульсов по холинэргическим нервам к бронхам.

Основные эффекты:

1. Увеличивает секрецию слизи, снижает вязкость мокроты.
2. Повышает активность ресничек мерцательного эпителия, способствует продвижению мокроты в верхние дыхательные пути;
3. Усиливает моторику бронхов, способствует отхаркиванию мокроты.

Применение: Продуктивный кашель с густой и вязкой мокротой.

Форма выпуска: *Infusum herbae Thermopsisidis*

ex 0,6 – 180 ml.

Применяют внутрь 3-4 раза в день.



* ОТХАРКИВАЮЩИЕ И МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

* СРЕДСТВА ОБЛЕГЧАЮЩИЕ ОТХОЖДЕНИЕ МОКРОТЫ

Резорбтивного (прямого) действия

Препараты, оказывающие прямое влияние на железы слизистой оболочки бронхов и усиливающие их секрецию:

Калия йодид

Натрия йодид

Механизм действия: прием внутрь->всасывается в ЖКТ-> в кровь-> бронхи => стимулируют секрецию бронхиальных желёз=> попадают в мокроту и облегчают её отделение.

Показания: кашель с трудно отделяемой мокротой (запивать большим количеством жидкости).

Побочные действия: явления иодизма, насморк, сыпь, слёзо- и слюноотечение, раздражение желудка, осиплость голоса.

Противопоказания: повышенная чувствительность, туберкулёз, гипертиреоз, язва желудка.

* ОТХАРКИВАЮЩИЕ И МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

* СРЕДСТВА УМЕНЬШАЮЩИЕ ВЯЗКОСТЬ И ЭЛАСТИЧНОСТЬ МОКРОТЫ (МУКОЛИТИКИ)

* Синтетические муколитические (секретолитические) средства

* **Ацетилцистеин Карбоцистеин**

* **Механизм действия:** содержат свободные сульфгидрильные группы, которые разрывают дисульфидные связи протеогликанов=> деполимеризация и уменьшение вязкости мокроты=> разжижение и увеличение объёма мокроты и облегчение её отделения.

* **Амброксол Бромгексин Месна**

* **Механизм действия:** деполимеризация мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты=> разжижение.

* Стимуляция ПАВ сурфактанта.

* Нормализация секреции бронхиальных желёз.

* **Натрия гидрокарбонат**

* **Механизм действия:** разжижает мокроту, увеличивает бронхиальную секрецию. **Побочные эффекты:** бронхоспазм, аллергия, тошнота, рвота, язвенная болезнь желудка и 12п к, беременность (бромгексин).

* Ацетилцистеин (АЦЦ)

Производное аминокислоты цистеина

1. SH- группы в структуре препарата разрывают дисульфидные связи протеогликанов мокроты, снижая вязкость и адгезивность мокроты
2. Стимулирует секрецию мукозных клеток, секрет которых лизирует фибрин
3. Увеличивает объем секреции мокроты
4. Подавляет образование свободных радикалов, уменьшая воспалительную реакцию
5. Стимулирует синтез глутатиона – детоксицирующее действие

Применяют : *per os*, в/м в/в интратрахеально, ингаляционно.

Биодоступность *per os* 10%.

ХБ, ТБ, пневмония, БА, Передозировка ацетаминофена

Побочное действие У больных БА – бронхоспазм (при в/в) ЯБЖ и ЯДК – кровотечения. Дисфункция надпочечников, беременность, лактация, заболевания почек

АЦЦ уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов при совместном применении.

При смешивании растворов АЦЦ и антибиотиков и протеолитических ферментов – инактивируется.

Не допускается соприкосновение растворов препарата с металлом – образуются сульфиды с характерным запахом



* Аброксол

Муколитическое действие – изменение структуры мукополисахаридов мокроты и увеличение секреции гликопротеидов

Стимулирует двигательную активность мерцательного эпителия

Стимулирует образование и уменьшает распад эндогенного сурфактанта

Применение

ОБ, ХБ, Пневмония, БА, бронхоэктатическая болезнь

Респираторный дистресс-синдром у новорожденных



* Бромгексин

Производное дибромбензила.

Вводят внутрь.

Всасывается из ЖКТ быстро, биодоступность около 80%.
Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита Амроксола. Продукты биотрансформации выводятся с мочой.

Муколитическое действие (разжижение мокроты) связано с деполимеризацией мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Разжижение и уменьшение вязкости мокроты облегчает ее выделение при кашле.

Кроме того, в легочной ткани увеличивается образование сурфактанта.

Отхаркивающий эффект развивается через 1-2 суток при постоянном приеме 4 раза в день.

* ОТХАРКИВАЮЩИЕ И МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

* СРЕДСТВА УМЕНЬШАЮЩИЕ ВЯЗКОСТЬ И ЭЛАСТИЧНОСТЬ МОКРОТЫ (МУКОЛИТИКИ)

* Ферментные препараты

Трипсин Хемотрипсин

Является протеолитическим ферментом. Получают из поджелудочных желез крупного рогатого скота.

Механизм действия: *нарушает пептидные связи в молекуле белков мокроты=>мокрота жидкая и легко выводится.*

Вводят ингаляционно по 5 мг в 2-3 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Дорназа альфа Дезоксирибонуклеаза

Механизм действия: *деполимеризация нуклеиновых кислот, уменьшается вязкость мокроты.*

Побочные действия: *опасность кровотечения, раздражение дыхательных путей, бронхоспазм.*

* Средства для терапии РДС новорожденных.

- Лекарственные сурфактанты

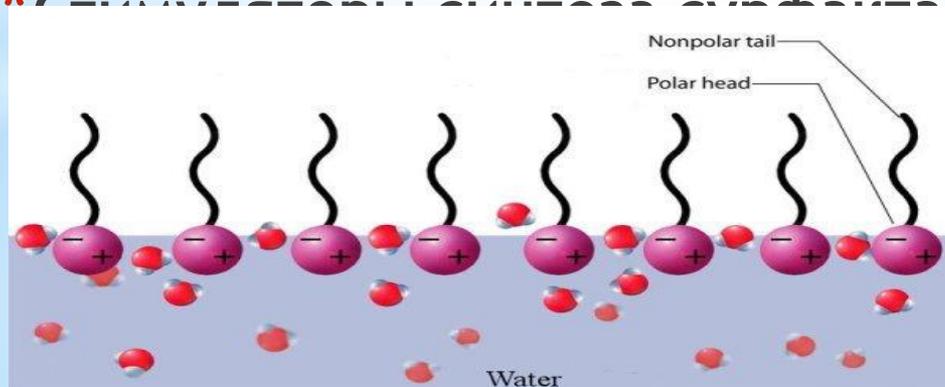
Кольфосцерол пальмитат (*экзосурф*)

- Альвеофакт

Механизм действия: увеличивает ПАВ - сурфактант, уменьшение поверхностного натяжения жидкости в лёгких, увеличивается эластичность альвеол.



* Структура внешнего сурфактанта



*** Средства, применяемые при отеке легких**

Отек легких часто развивается при острой сердечной недостаточности, когда сокращения левого желудочка не обеспечивают адекватное продвижение крови из малого в большой круг кровообращения.

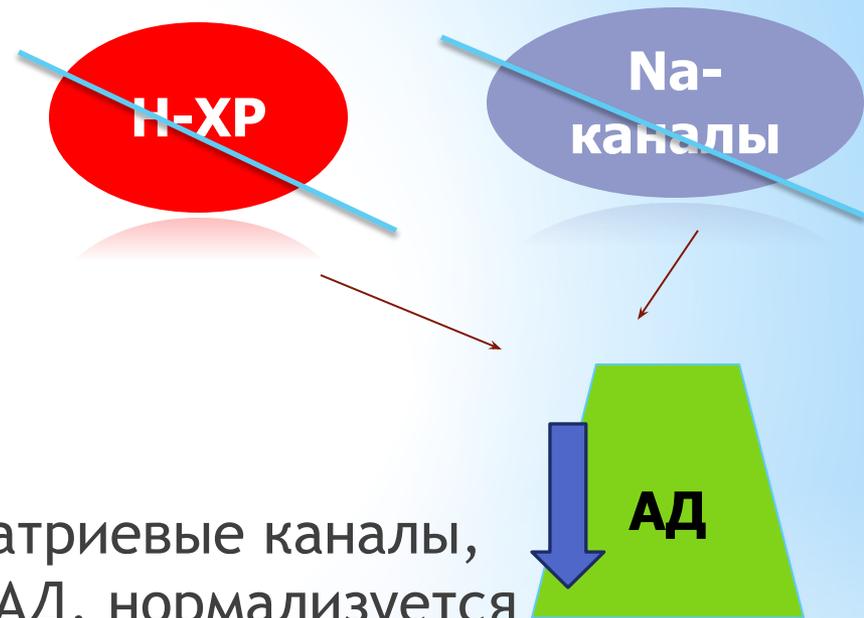
Это приводит к застою крови в легких, повышению гидростатического давления в капиллярах, выходу жидкой части крови в интерстициальную ткань легких и альвеолы.

Движение воздуха в дыхательных путях способствует образованию пены, которая закупоривает альвеолы и бронхи.

В итоге нарушается газообмен в легких, развивается гипоксия, угрожающая жизни больного.

* Средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности.

- Средства, понижающие АД.
- Ганглиоблокаторы
- Гигроний
- Пентамин
- Бензогексоний



Механизм действия: блокирует натриевые каналы, блокирует Н-хр=> уменьшается АД, нормализуется гемодинамика, уменьшения отёка лёгких.

Побочные эффекты: атропиноподобный эффект, ортостатическая гипотония, подавление дыхания.

Противопоказания: глаукома, гипотония, атеросклероз, поражение сердца.



Вазодилататоры и ганглиоблокаторы уменьшают венозный возврат к сердцу, снижают поступление крови в малый круг кровообращения, снижают гидростатическое давление в капиллярах легких, уменьшают выход жидкой части крови в интерстиции и альвеолы.

Аналогичное действие на гемодинамику оказывает фуросемид.

* Средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности.

- Сосудорасширяющие средства миотропного действия

■ Натрия нитропруссид

Механизм действия: образования NO, увеличение цГМФ, уменьшение содержания кальция в мышцах сосудов, расширение сосудов, уменьшение АД.

Побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, ревматоидный синдром.

Противопоказания: атеросклероз.

- Альфа адреноблокаторы

■ Фентоламина гидрохлорид

Механизм действия: блокада альфа адренорецепторов, расширение сосудов клетчатки, органов брюшной полости, снижение АД.

Побочные действия: ортостатический коллапс, тахикардия.

Противопоказания: атеросклероз.

* Средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности (терапия отёка лёгких).

■ Мочегонные средства

■ Фуросемид

■ Кислота этакриновая

Механизм действия:

уменьшение реабсорбции натрия и воды, уменьшение ОЦК, снижение АД, уменьшение отёка лёгких.

Побочные эффекты:

гипотония, тромбообразование.

Противопоказания:

атеросклероз.

■ Пеногасители

■ Спирт этиловый

Механизм действия:

уменьшение поверхностного натяжения пузырьков и переводит в жидкое состояние.

Побочные эффекты:

раздражает слизистую дыхательных путей.

* СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ

* Пеногасители

Антифомсилан

Этанол

* Диуретики

Фуросемид

* Ганглиоблокаторы

Гигроний

Бензогексоний

Пентамин

* Сосудорасширяющие

Натрия

нитропруссид

* α -адреноблокаторы

Фентоламин

Аминазин

Дипразин

* Сердечные гликозиды

Строфантин

Дигоксин

* Наркотические анальгетики

Морфин

Фентанил

Таламонал

* Оксигенотерапия

СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ

Это лекарственные средства, которые прямо или рефлекторно с хеморецепторов синокаротидной зоны стимулируют дыхательный центр продолговатого мозга и увеличивают частоту и глубину дыхания

* СТИМУЛЯТОРЫ
ДЫХАТЕЛЬНОГО
ЦЕНТРА ПРЯМОГО
ДЕЙСТВИЯ

* *Бемегрид*

* *Этимизол*

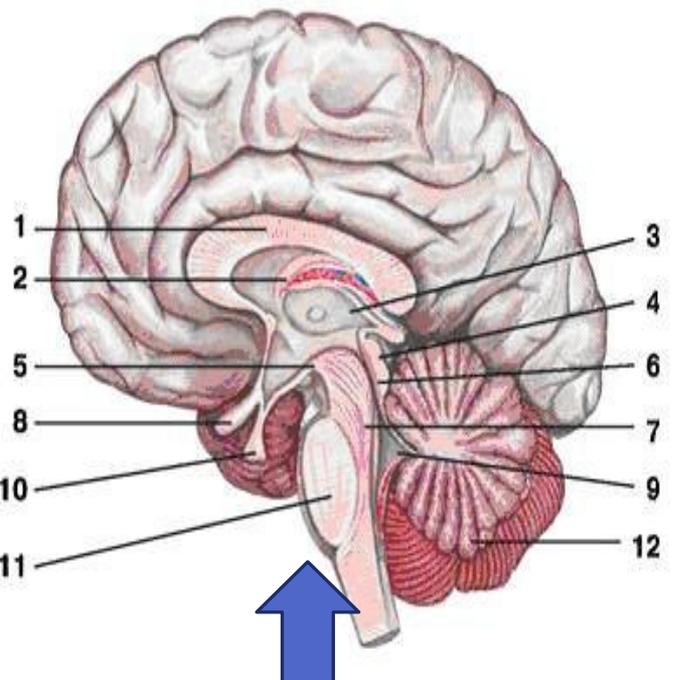
* *Кофеин*

* СТИМУЛЯТОРЫ
ДЫХАТЕЛЬНОГО
ЦЕНТРА ПРЯМОГО И
РЕФЛЕКТОРНОГО
ДЕЙСТВИЯ

* *Никетамид*
(кордиамин)

* *Карбоген*
(углекислота)

Стимуляторы дыхания.



Дых. центр
Прод. мозга

- Аналептики (средства, непосредственно активирующие дыхательный центр):

Бемегрид;

Кофеин;

Камфора.

Механизм действия: активируют подкорковые образования головного мозга и дыхательный центр продолговатого мозга.

- Показания:
- 1) подавляет дыхание при лёгких степенях отравления снотворными.
 - 2) Для выведения из наркоза.
 - 3) Стимулирует дыхание при инфекционных заболеваниях.
 - 4) Асфиксия новорожденных.
 - 5) Отравление оксидом углерода.

Побочные эффекты: гипертензия, судороги.

Противопоказания: эпилепсия, склонность к судорогам, гипертензия, кровотечения.

Стимуляторы дыхания

ЭТИМИЗОЛ

- Производное диамида имидазолликарбоновой кислоты (средство непосредственно активирующее дыхательный центр):

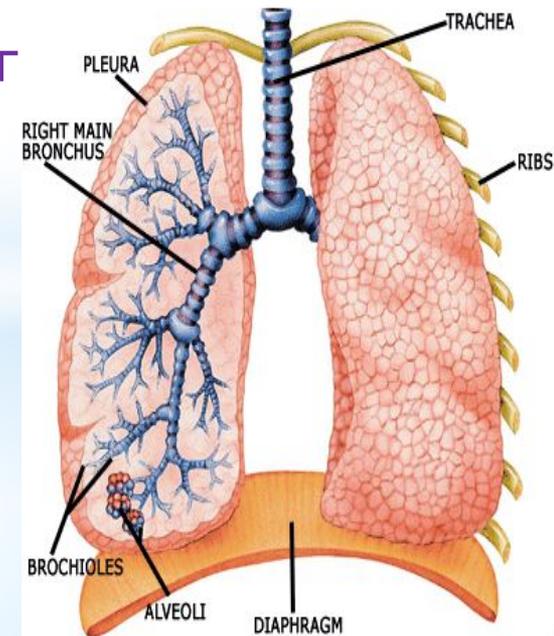
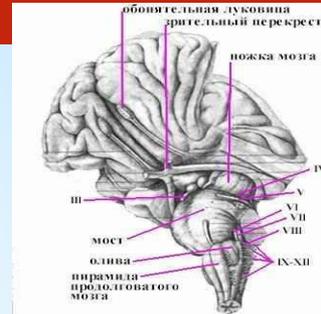
Механизм действия: Ингибирует фосфодиэстеразу - фермент, разрушающий цАМФ, способствует накоплению цАМФ в нейронах ЦНС.

активирует подкорковые образования головного мозга и дыхательный центр продолговатого мозга.

Усиливает выброс АКТГ => расширение бронхов, снимает воспаление.

Подавляет кору головного мозга.

Хорошо всасывается. Проникает через ГЭБ и плаценту. Метаболизируется в печени, продукты биотрансформации выводятся с мочой.



Этимизол. Основные эффекты

1. Возбуждает дыхательный центр продолговатого мозга. Повышает частоту и глубину дыхательных движений.
2. Снижает тонус ГМК.
3. Увеличивает секрецию кортиколиберина и кортикотропина; увеличивает выделение глюкокортикоидов корой надпочечников, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие.
4. Иммуномодулирующую и бронхорасширяющую активность.
5. Стимулирует синтез сурфактанта
6. Ноотропоподобное действие
7. Умеренно повышает тонус миокарда
8. Расширяет венечные сосуды
9. Снижает агрегацию тромбоцитов

Aethimizolum

Таб. 100 мг 3-4 раза в сутки

Раствор для инъекций 1,5 % - 5 мл, в/м

Показания: 1) асфиксия новорожденных, 2) бронхиальная астма, 3) ревматоидный артрит.

Противопоказания: двигательное и психическое возбуждение.

Побочные эффекты: судороги в больших дозах.

Стимуляторы дыхания.

- Н-холиномиметики (средства, стимулирующие дыхания рефлекторно).

Цититон

Лобелина гилрохлорид

Механизм действия: возбуждает Н-холинорецепторы синокаротидной зоны => эфферентный импульс в продолговатый мозг => увеличивается активность дыхательного центра => учащение и углубление дыхания.

Показания: 1) отравление угарным газом, 2) вдыхание веществ раздражающего действия, 3) утопление, удушье, 4) асфиксия новорожденных.

Побочные эффекты: тахикардия, увеличение АД, увеличение саливации желёз, колики.

Противопоказания: гипертоническая болезнь, атеросклероз, кровотечение.



Стимуляторы дыхания.

- Аналептики (средства смешанного типа действия).

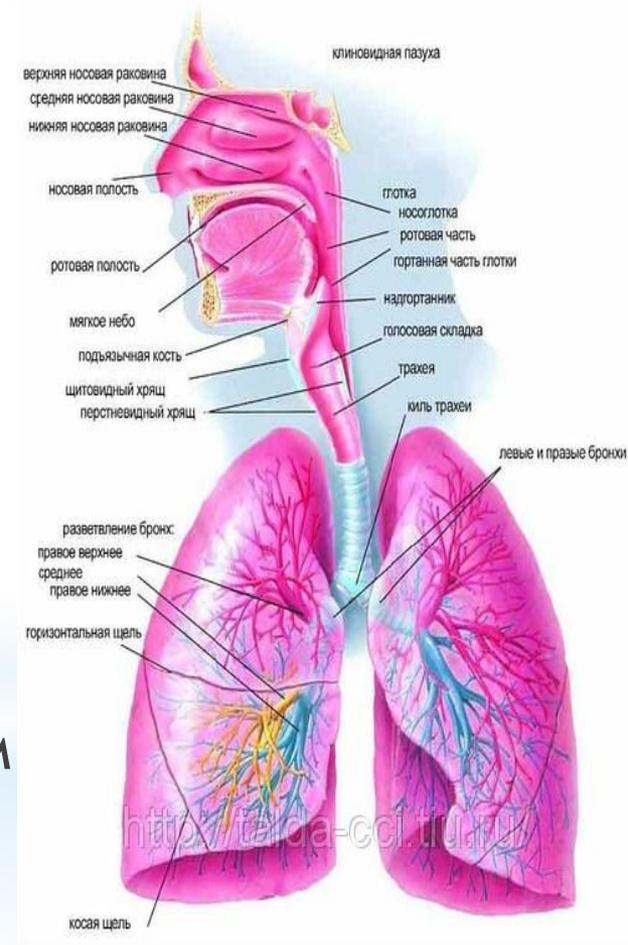
■ Кордиамин.

Механизм действия: активирует дыхательный центр, рефлекторно стимулирует холинорецепторы каротидного клубочка.

Показания: 1) подавление дыхания, 2) выведение из наркоза, 3) стимуляция дыхания при инфекциях, 4) асфиксия новорожденных, 5) отравления угарным газом.

Побочные эффекты: гипертензия, судороги.

Противопоказания: эпилепсия.



Стимуляторы дыхания

↑ УГЛЕКИСЛОТА

- Физиологические стимуляторы дыхания.
- Углекислота (смешанного типа действия)
- Механизм действия: поступление углекислоты => накопление водорода => уменьшение рН => возбуждение дыхания => учащение и углубление дыхания => повышается АД.
- Показания: 1) выведение из наркоза, 2) стимуляция дыхания при отравлениях, 3) асфиксия новорожденных.
- Побочные эффекты: осторожно применять при резком подавлении дыхания, так как в этом случае препарат накапливается в избытке, может вызвать эпилепсию, судороги и параличи.

