

МСвечернее

МДК 02.01. СУ при различных заболеваниях и состояниях. Клиническая фармакология

ЛЕКЦИЯ 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ. БРОНХОЛИТИКИ

Подготовил - к.м.н., преподаватель ГБПОУ «КОМК» Катков Е.В.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Факторы, способствующие бронхообструкции
2. Классификация лекарственных средств (ЛС), влияющих на функции органов дыхания
3. Клиническая фармакология противовоспалительных ЛС. Глюкокортикостероиды
4. Клиническая фармакология противовоспалительных ЛС. Блокаторы лейкотриеновой системы
5. Клиническая фармакология бронхолитиков. Классификация
6. Клиническая фармакология метилксантинов
7. Клиническая фармакология м3-холиноблокаторов
8. Клиническая фармакология бета2-адреномиметиков
9. Комбинированные препараты

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ БРОНХООБСТРУКЦИИ



КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

- 1. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛС**
- 2. БРОНХОЛИТИКИ (БРОНХОРАСШИРЯЮЩИЕ ЛС)**
- 3. ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ЛС**
- 4. МУКОАКТИВНЫЕ ЛС**

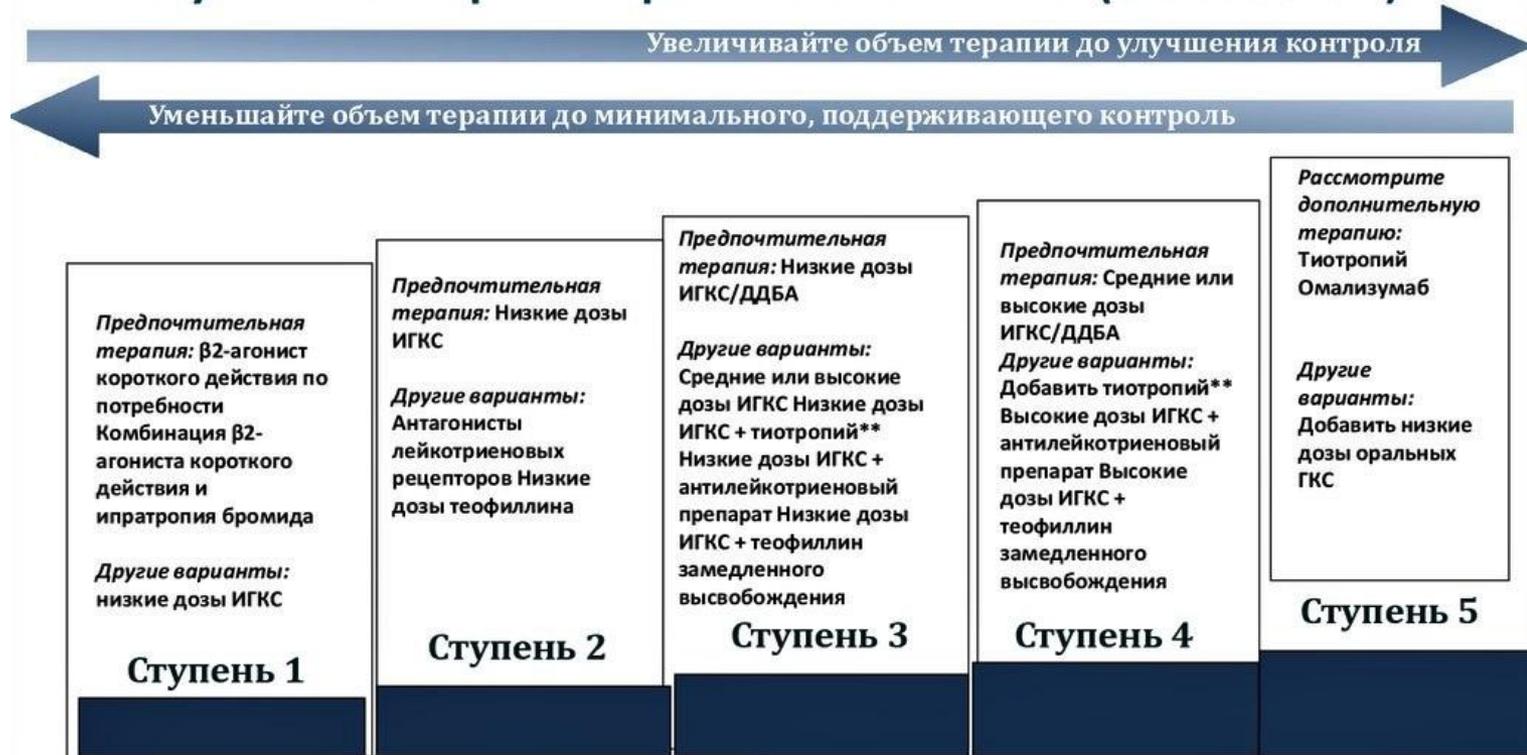
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛС

1. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

2. БЛОКАТОРЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВОЙ СИСТЕМЫ

ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (2016 г)

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (GINA 2016 г)



Короткодействующие β2-агонисты по потребности*

По потребности КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол***

*Регулярное назначение β2-агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС.

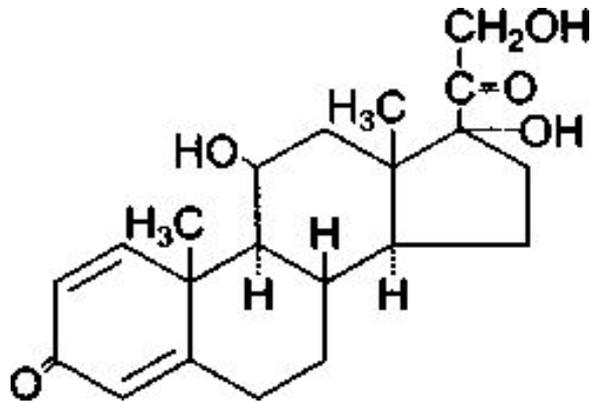
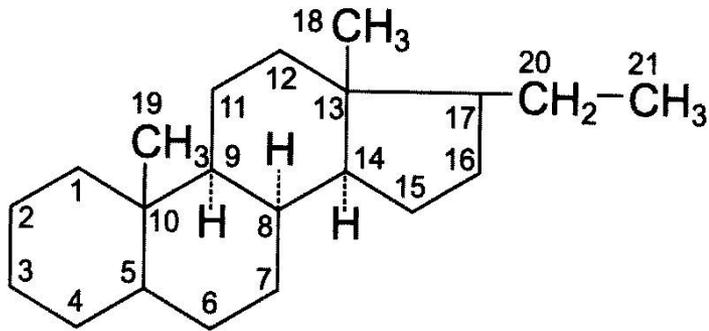
** Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.

*** Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора (только для пациентов старше 18 лет).

**** Для детей 6-11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительная терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС

КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ

Все они являются физиологически активными производными циклопентанпергидрофенантрена. Предшественником всех стероидных гормонов в организме человека является прегненолон, который синтезируется из холестерина.



Преднизолон

1. Препараты гормонов коры надпочечников:

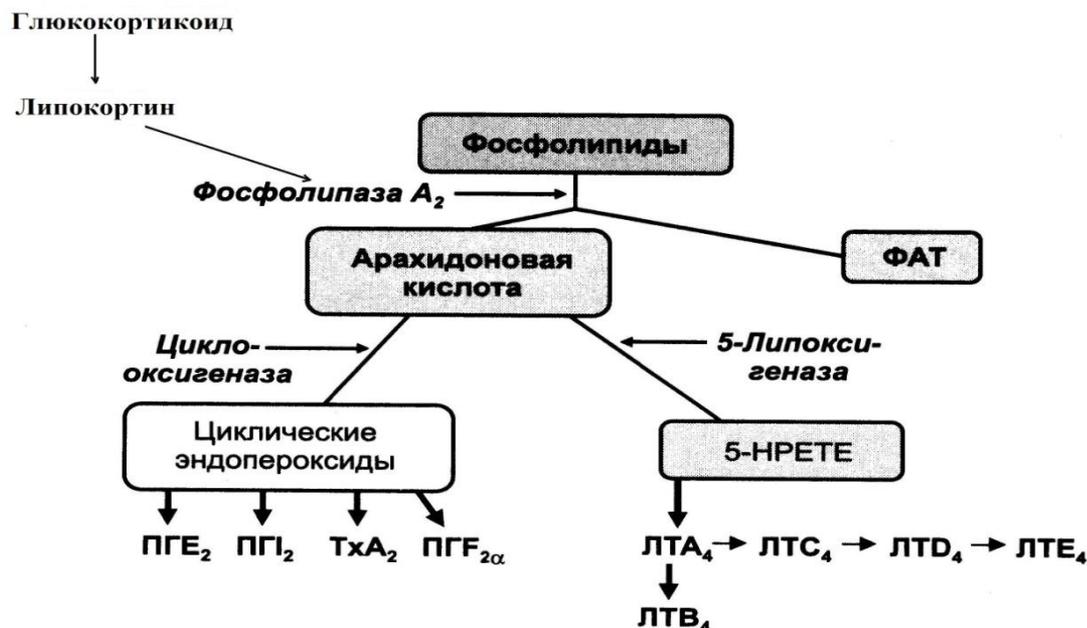
- препараты глюкокортикоидов

- препараты минералокортикоидов

2. Препараты женских половых
гормонов

3. Препараты мужских половых
гормонов

ГЛАВНЫЙ МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ



Обозначения:

5-НРЕТЕ – 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота; ПГЕ₂, ПГІ₂, ПГF_{2α} – простагландины; ТхА₂ – тромбосан А₂; ЛТА₄, ЛТВ₄, ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄ – лейкотриены; ФАТ – фактор активации тромбоцитов.

Индукцируют синтез липокортина, который подавляет активность фосфолипазы А₂. Подавление гидролиза фосфолипазой А₂ мембранных фосфолипидов поврежденных тканей препятствует образованию арахидоновой кислоты. В результате этого выключается метаболизм арахидоновой кислоты как по циклооксигеназному пути, так и по липоксигеназному пути → снижается образование медиаторов воспаления.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ (ПО ИСТОЧНИКУ ПОЛУЧЕНИЯ) ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Синтетические производные гидрокортизона:

А) негалогенизированные:

- **преднизолон** (преднизолон ацетат и гемисукцинат)
- **метилпреднизолон** (метипред, солу-медрол)
- **будесонид** (пульмикорт)

Б) галогенизированные

- *содержащие фтор:* **дексаметазон** (дексазон), **триамцинолон** (кенакорт), **флутиказон** (фликсотид)
- *содержащие хлор:* **беклометазона дипропионат** (беклазон эко)

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ

- Фармакокинетика глюкокортикоидов при различных путях введения определяется особенностями их химического строения:
 - **сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты** водорастворимы и при парентеральном введении оказывают быстрый и кратковременный эффект.
 - **ацетаты и ацетониды** не растворимы в воде, они вводятся в форме суспензии и оказывают пролонгированный эффект.
 - для **галогенизированных (содержащих фтор, хлор)** глюкокортикоидов характерна высокая противовоспалительная и низкая минералокортикоидная активность. Увеличение числа атомов фтора в молекуле глюкокортикоидов приводит к снижению всасывания препарата через неповрежденную кожу/слизистые.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Лекарственные средства для местного применения:

- *Беклометазона дипропионат* (Беклазон Эко, Беклазон Эко Легкое Дыхание, Бекотид)
- *Будесонид* (Бенакорт, Будесонид Изихейлер, Пульмикорт, Пульмикорт турбухалер)
- *Флутиказон* (Фликсотид)

Показания для назначения:

- **Бронхиальная астма** (поддерживающая терапия) – основное показание
- **Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)** – по показаниям
- **Другие заболевания легких** – по показаниям

Путь введения – ингаляционный (плановая терапия)

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ (продолжение)



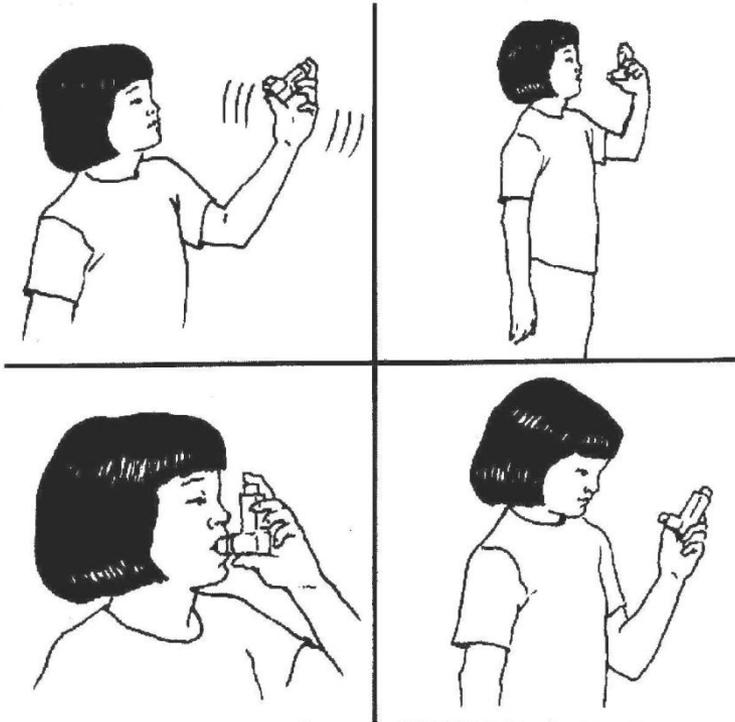
Дозированные аэрозоли. Спейсер.

Нежелательные эффекты:

- **местные:** кандидоз полости рта и ротоглотки, дисфония, иногда кашель вследствие раздражения верхних дыхательных путей.
- **системные:** риск зависит от дозы и активности ГКС, их фармакокинетики. Данные ряда исследований – будесонид и флутиказона пропионат обладают меньшим системным действием, чем БДП и триамцинолон.

Роль типа ингалятора – применение **спейсеров** уменьшает системную биодоступность и риск системных нежелательных эффектов большинства глюкокортикоидов.

ПРАВИЛА ПОЛЬЗОВАНИЯ АЭРОЗОЛЕМ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ ДОЗИРОВАННЫМ



1. Снять крышечку и встряхнуть ингалятор (вставить в спейсер, если он используется).
2. Выдохнуть медленно и ровно.
3. Взять ингалятор в рот или держать его в 5 см от открытого рта. Если используется спейсер, взять мундштук спейсера в рот.
4. Во время глубокого и медленного вдоха нажать на баллончик.
5. Выдохнуть медленно и ровно.

Достоинства ингалятора-дозатора – дешевизна и компактность. Но большинство ингаляторов-дозаторов содержат фреоны (хлорфторуглеродные соединения), что весьма нежелательно. Они являются причиной истощения озонового слоя атмосферы; низкая температура фреона способствует рефлекторному прерыванию вдоха из-за парадоксального бронхоспазма.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ (окончание)

2. Лекарственные средства для системного применения:

- *Преднизолон*
- *Метилпреднизолон* (Медрол, Метипред)

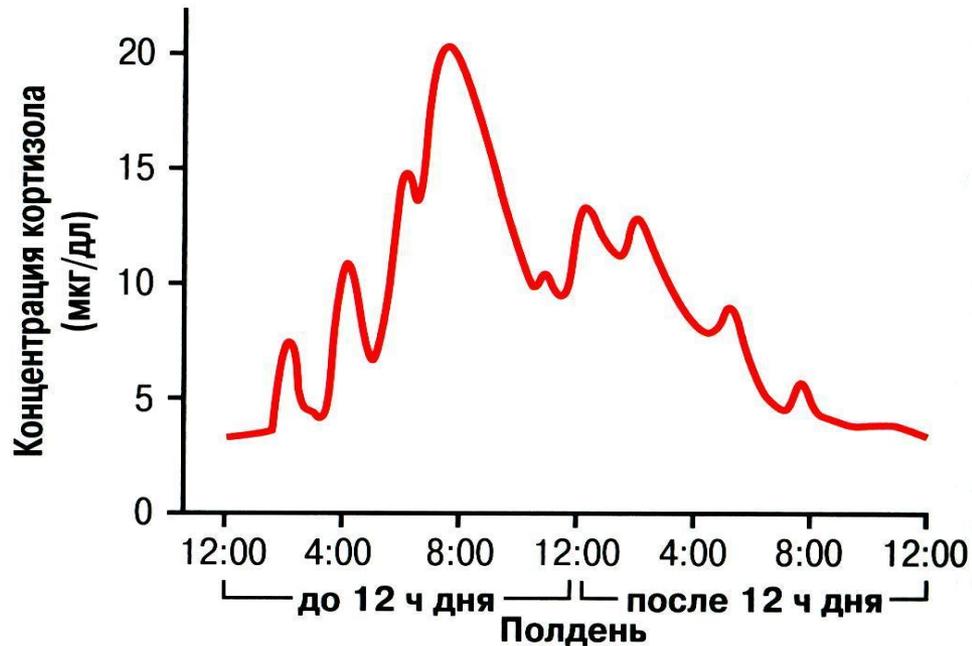
Показания для назначения:

- **Бронхиальная астма** - внутрь (поддерживающая терапия на ступени 5)
- **Астматический статус** – инъекционно (преднизолон внутривенно)
- **ХОБЛ, другие заболевания легких** – по показаниям, способ введения зависит от степени тяжести

Путь введения – пероральный (при плановой терапии) или парентеральный (при неотложной терапии). По длительной терапии пероральные глюкокортикоиды назначают один раз в сутки, утром, ежедневно или через день (альтернирующая схема назначения глюкокортикоидов).

Нежелательные эффекты: см. таблица 1 (возникают в большей части при плановой терапии)

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ КОРТИЗОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ В ТЕЧЕНИЕ СУТОК



Размахи колебаний уровня секреции кортизола со всплеском на протяжении часа после утреннего подъема

СХЕМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

1. Обычные схемы:

- введение всей суточной дозы глюкокортикоидов в 8 ч утра (в это время наблюдается наибольшая активность пучковой зоны коры надпочечников и при приеме всей суточной дозы глюкокортикоидов в это время вероятность угнетения коры надпочечников наименьшая);
- введение $\frac{2}{3}$ суточной дозы в 8 ч утра, а $\frac{1}{3}$ - в 10-12 ч (с целью достижения максимального противовоспалительного эффекта);
- введение всей суточной дозы в 3-4 приема (большая часть дозы принимается утром) - при тяжелых состояниях.

2. «Альтернирующая» схема (при необходимости длительного введения высоких доз глюкокортикоидов: 30-100 мг/сут в пересчете на преднизолон): назначение глюкокортикоида короткого действия без выраженной минералокортикоидной активности однократно, утром (около 8 ч) каждые 48 ч. Такая схема позволяет уменьшить вероятность подавления функции и атрофии коры надпочечников (в свободный от приема препарата день происходит повышенный выброс АКТГ гипофизом, что стимулирует пучковую зону коры надпочечников) при сохраненной эффективности глюкокортикоида.

3. Пульс-терапия:

внутривенное введение очень больших доз (не менее 1 г) метилпреднизолона в течение короткого времени (30-60 мин) 1 раз в день не более 3 суток. Реже вводят дексаметазон в эквивалентной дозе.

ТАБЛИЦА 1. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Локализация процесса	Характер патологического процесса
Костно-мышечная система	<ul style="list-style-type: none">- миопатия- остеопороз- патологические переломы- компрессионные переломы позвонков- асептический некроз головки бедренной кости
Желудочно-кишечный тракт	<ul style="list-style-type: none">- стероидные язвы желудка и кишечника- кровотечения, перфорации- эзофагит- диспепсия- панкреатит

ТАБЛИЦА 1 (продолжение).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Локализация процесса	Характер патологического процесса
Кожа	<ul style="list-style-type: none">- кровоизлияния- угри- стрии- истончение кожи- атрофия кожи и подкожной клетчатки при в/м введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу)
Эндокринная система	<ul style="list-style-type: none">- задержка полового созревания- угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы- замедление роста у детей- нарушение менструального цикла (вторичная аменорея)- стероидный диабет- манифестация латентного диабета

ТАБЛИЦА 1 (продолжение).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Локализация процесса	Характер патологического процесса
Регенерация	- нарушение заживления ран
Сердечно-сосудистая система	- гипертензия
Центральная нервная система	- неустойчивое настроение - психоз - синдром псевдоопухоли мозга
Водно-электролитный обмен	- задержка натрия и воды - гипокалиемия - отеки - гиперосмолярная кома
Глаза	- глаукома - задняя субкапсулярная катаракта - экзофтальм

ТАБЛИЦА 1 (окончание).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Локализация процесса	Характер патологического процесса
Иммунитет	<ul style="list-style-type: none">- «смазывание» клинической картины инфекций- активизация туберкулеза и иных инфекций
Метаболические	<ul style="list-style-type: none">- гипергликемия- гиперлипидемия- повышение аппетита- кушингоидный синдром- отрицательный азотистый баланс

ПРОФИЛАКТИКА ВТОРИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. За исключением неотложных состояний и специальных показаний применять глюкокортикоиды в соответствии с циркадным ритмом.
2. Максимально широко использовать альтернирующую терапию.
3. При курсе лечения более 10 дней отмену глюкокортикоидов производить с постепенным снижением их дозы. Режим отмены зависит от длительности приема глюкокортикоидов. При курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение дозы на 2,5-5 мг преднизолона (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3-5 дней. При более продолжительном применении необходимо понижать дозу более медленно - на 2,5 мг каждые 1-3 недели. Особую осторожность следует соблюдать при снижении суточной дозы менее 10 мг (преднизолона).
4. После отмены глюкокортикоидов, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию глюкокортикоидами.

БЛОКАТОРЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВОЙ СИСТЕМЫ

Лекарственные средства:

- антагонисты рецепторов к цистеинил-лейкотриену (цисЛТ1) :
Монтелукаст (Сингуляр), *Зафирлукаст* (Аколат)
- ингибитор 5-липооксигеназы: Зилеутон*

Показания для назначения:

- **Бронхиальная астма** (только как дополнение в поддерживающей терапии)

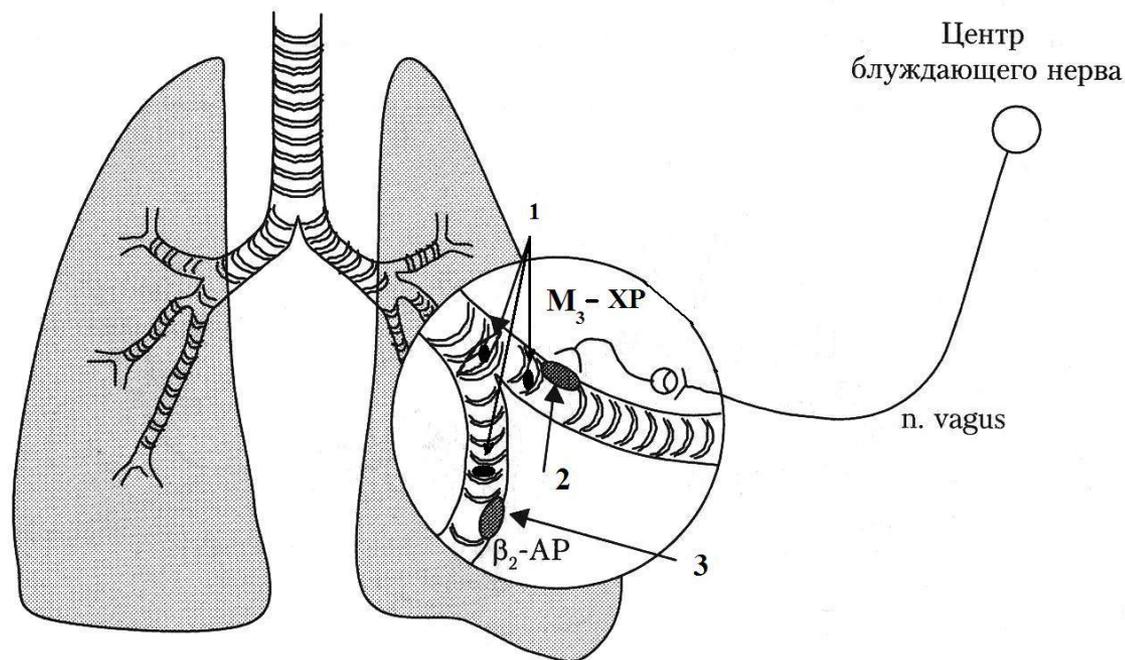
Путь введения – пероральный.

Нежелательные эффекты. Хорошо переносятся, побочных эффектов почти не описано.

Лечение зилеутоном – возможна гепатотоксичность, поэтому в ходе лечения требуется мониторинг функциональных печеночных проб.

* Зилеутон в России не зарегистрирован (информация на 2020 год)

БРОНХОРАСШИРЯЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА



1. Метилксантины (блокаторы аденозиновых рецепторов и ФДЭ)
2. м-Холиноблокаторы
3. β -Адреномиметики
4. Комбинированные ЛС

БРОНХОРАСШИРЯЮЩИЕ ЛС. МЕТИЛКСАНТИНЫ

Лекарственные средства*:

- *Теofilлин замедленного высвобождения* (Теопэк, Теотард)
- *Аминофиллин* (Эуфиллин) – это теofilлин (80%) + этилендиамин (20%)

Показания для назначения:

- **Бронхиальная астма** – (препараты теofilлина замедленного высвобождения в схеме поддерживающей терапии)

Путь введения – пероральный (при плановой терапии), парентеральный (при плановой или неотложной терапии)

Особенности в/в введения: взрослым вводят внутривенно *медленно* (в течение 4-6 минут) по 5-10 мл препарата (0,12-0,24г), который предварительно *разводят* в 10-20 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Возможно внутривенное капельное введение рекомендованной дозы.

* Здесь и далее на первом месте международное непатентованное название лекарственного средства, в скобках торговый(е) синоним(ы)

БРОНХОРАСШИРЯЮЩИЕ ЛС. МЕТИЛКСАНТИНЫ (окончание)

Нежелательные эффекты. В высоких дозах (10 мг/кг массы тела в сутки и более) – самыми частыми и рано возникающими являются симптомы со стороны ЖКТ: тошнота и рвота. Могут быть судороги и даже летальный исход, причем без предшествующих признаков гиперстимуляции ЦНС. Со стороны сердечно-легочной системы: тахикардия, аритмии, иногда перевозбуждение дыхательного центра. При назначении в низких дозах нежелательные реакции возникают реже.

Если нет возможности определить концентрацию препарата в сыворотке, то *теофиллин короткого действия не следует назначать больным, уже постоянно принимающим теофиллин замедленного действия.*

БРОНХОРАСШИРЯЮЩИЕ ЛС. М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Лекарственные средства (селективные М₃-холиноблокаторы для бронхов):

- *Ипратропия бромид* (Атровент, Атровент Н) – короткое действие
- *Тиотропия бромид* (Спирива) – длительное действия

Путь введения – ингаляционный. *Ипратропия бромид* (при плановой или неотложной терапии). *Тиотропия бромид* (при плановой терапии).

Чаще применяют при ХОБЛ, чем при БА*.

Нежелательные эффекты. Ингаляция их может вызвать сухость во рту и горький вкус.

* Здесь и далее ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, БА – бронхиальная астма

БРОНХОРАСШИРЯЮЩИЕ ЛС. β2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

Показания для назначения:

- **Бронхиальная астма** (основная группа из бронхорасширяющих ЛС)
- **ХОБЛ** – по показаниям
- **Другие заболевания легких с бронхообструктивным синдромом** – по показаниям

1. Лекарственные средства короткого действия:

- *Сальбутамол* (Вентокол, Сальбутамол)
- *Фенотерол* (Партусистен)

Путь введения – пероральный (при плановой терапии).

- *Сальбутамол* (Вентолин, Саламол Эко, Саламол Эко Легкое дыхание)
- *Фенотерол* (Беротек, Беротек Н)

Путь введения – ингаляционный (при плановой или неотложной терапии).

Нежелательные эффекты. Возможность развития тахикардии, аритмии, тремора скелетных мышц, гипокалиемии при проведении пероральной терапии гораздо выше.

БРОНХОРАСШИРЯЮЩИЕ ЛС. β2-АДРЕНОМИМЕТИКИ (окончание)

2. Лекарственные средства пролонгированного действия:

- *Формотерол* (Атимос, Оксис Турбухалер, Форадил, Формотерол Изихейлер)
- *Салметерол* (Серевент)

Путь введения – ингаляционный (продолжительность действия более 12 ч, плановая терапия).

Нежелательные эффекты: системные (в виде стимуляции ССС, тремора скелетных мышц и гипокалиемии) возникают редко.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ипратропия бромид + Фенотерол – **Беродуал, Беродуал Н**

Ипратропия бромид + Сальбутамол – **Ипрамол Стери-Неб**

Будесонид + Формотерол - **Симбикорт**

Будесонид + Сальбутамол - **Биастен**

Салметерол + Флутиказон – **Серетид, Серетид Мультидиск**

Бромгексина гидрохлорид + Гвайфеназин + Ментол + Сальбутамол –
Аскорил экспекторант, Джосет, Кашнол

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ЛЕКЦИИ

1. Какие патологические изменения в бронхах приводят к снижению их проходимости?
2. Лекарственные средства из каких фармакологических групп применяют при нарушении функции органов дыхания?
3. Какие ЛС из группы глюкокортикоидов и почему применяют при нарушении функции органов дыхания?
4. Какие ЛС из группы блокаторов лейкотриеновых рецепторов применяют при нарушении функции органов дыхания?
5. Какие группы ЛС обладают бронхорасширяющим действием?
6. Какие ЛС из метилксантинов Вы знаете и когда их назначают?
7. Какие ЛС из м3-холиноблокаторов Вы знаете и когда их назначают?
8. Какие ЛС из бета2-адреномиметиков Вы знаете и когда их назначают?