

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХООБСТРУКТИВНОГО
СИНДРОМА**

Преподаватель
Брюханова И.Я.

План лекции

1. Бронхообструктивный синдром: понятие, механизмы развития
2. Причины развития бронхообструктивного синдрома
3. Лекарственные средства, применяемые для лечения бронхообструктивного синдрома
4. Клиническая фармакология бронходилататоров:
 - 1) Клиническая фармакология адреностимуляторов
 - 2) Клиническая фармакология холинолитиков
 - 3) Клиническая фармакология метилксантинов
5. Клинико-фармакологическая характеристика ингаляционных ГКС
6. Клинико-фармакологическая характеристика стабилизаторов мембран тучных клеток
7. Клинико-фармакологическая характеристика отхаркивающих и муколитических средств
8. Критерии эффективности и безопасности лекарственных средств для лечения БОС

Бронхообструктивный синдром (БОС)

- **БОС** - это патологическое состояние, которое характеризуется нарушением бронхиальной проходимости вследствие спазма гладкой мускулатуры бронхов, отека слизистой оболочки бронхов, повышенной секреции бронхиальных желез.
- БОС проявляется периодически возникающими приступами удушья (одышка экспираторного характера), одышкой и приступообразным кашлем.

Механизмы развития БОС

1. Бронхоспазм - сужение просвета бронхов за счет повышения тонуса гладких мышц их стенок

2. Воспалительный отек – воспаление слизистой оболочки бронхов.

3. Накопление в просвете бронхов вязкого секрета

Наиболее часто БОС встречается при бронхиальной астме и ХОБЛ (хронической обструктивной болезни легких), но м.б. и при других заболеваниях органов дыхания.

Медикаментозное лечение БОС

- Основой лечения больных с БОС является патогенетическая терапия, направленная на механизмы развития БОС и позволяющая значительно улучшить бронхиальную проходимость.
- Возможности воздействия на причинный фактор весьма ограничены – это устранение контакта с аллергеном или гипосенсибилизация при бронхиальной астме или антибактериальная терапия при ХОБЛ.

Классификация лекарственных средств, применяемых при бронхообструктивном синдроме

I. Бронходилататоры

1. Адреномиметики
2. М-холиноблокаторы
3. Метилксантины

II. Препараты, устраняющие отек слизистой оболочки бронхов

1. Глюкокортикоиды ингаляционные, системные
2. Стабилизаторы мембран тучных клеток

III. Отхаркивающие и муколитические лекарственные средства

1. Средства, способствующие отделению жидкой мокроты
2. Препараты, способствующие разжижению мокроты.

Клиническая фармакология бронходилататоров

I. Бронходилататоры – это группа лекарственных препаратов, способных снижать тонус гладкомышечных волокон стенок бронхов и увеличивать просвет бронхов.

К бронходилататорам относятся лекарственные средства различных фармакологических групп, способные устранять и предупреждать спазм бронхов:

Адреностимиметики

M-холиноблокаторы

Метилксантины

Клиническая фармакология адреномиметиков

Классификация адреномиметиков

- 1. Универсальные (на α - и β - рецепторы)**
 - Адреналин
 - Эфедрин
- 2. Неселективные (на β_1 - и β_2 -рецепторы)**
 - *Орципреналина сульфат (астмопент, алупент)*
- 3. Селективные (на β_2 -рецепторы)**
 - Сальбутамол (Вентолин)
 - Фенотерол (Беротек)
- 4. Селективные пролонгированные препараты**
 - Сальметерол (Серевент)
 - Формотерол (Форадил)

Сегодня в клинической практике при БОС применяют селективные β_2 – адреномиметики

Селективные β_2 - адреномиметики

Короткого действия

- Сальбутамол (Вентолин)
- Фенотерол (Беротек)

Пролонгированные препараты

- Сальметерол (Серевент)
- Формотерол (Форадил)

Сегодня в клинической практике при
БОС применяют селективные β_2 –
адреномиметики

Механизм действия адреномиметиков

Адреномиметики возбуждают β_2 -АР бронхиальной мускулатуры, что ведет к расширению бронхов - бронходилатации. Неселективные адреномиметики одновременно возбуждают β_1 -АР, находящиеся в сердце, что ведет к развитию побочных эффектов (тахикардия).

Фармакокинетика

- Препараты вводятся ингаляционно, парентерально (п/к, в/м, в/в) и назначают внутрь.
- При приеме внутрь биодоступность 40-50%, при ингаляционном введении около 10%.
- Связь с белками крови 10-25%.
- Эффект возникает ч/з 3-5 минут при ингаляционном введении, ч/з 20-30 минут при парентеральном и ч/з 1 час при приеме внутрь.
- Длительность действия от 6 до 12 часов в зависимости от препарата.
- Биотрансформация происходит в различных органах.
- Экскреция - в основном с мочой в неизмененном виде.

Показания к применению

1. Для купирования приступа бронхоспазма используются препараты короткого действия (сальбутамол, фенотерол)
2. Для предупреждения приступов бронхоспазма используются препараты пролонгированного действия (сальметерол, формотерол).

Селективные β_2 -адреномиметики



Побочные эффекты

- Тахикардия, аритмия
- Повышение АД
- Тремор рук (при применении парентеральных форм)
- Парадоксальный эффект – нарастание бронхиальной обструкции за счет образования метаболитов, обладающих β -адреноблоктрующей активностью, которые оказывают бронхосуживающее действие. (При неоправданно частом

Противопоказания

- Гиперчувствительность
- ИБС
- Артериальная гипертензия
- Нарушения ритма сердца
- Беременность

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Рациональная комбинация с м-холиноблокаторами, ГКС, стабилизаторами мембран тучных клеток. Синергической является комбинация с адреналином, эфедринном, эуфиллином, но одновременно происходит суммация и даже потенцирование побочных эффектов.

Препараты

- **Сальбутамол (Вентолин)** - «золотой стандарт», наиболее селективный и безопасный препарат, продолжительность действия 5 часов; форма выпуска аэрозольный ингалятор, порошок в капсулах для ингаляций таблетки по 2-4 мг, сироп 0,04%, ампулы 0,1% по 0,5 для инъекций.
- **Фенотерол (Беротек)** – полуселективный, продолжительность действия 7- 8 часов; форма выпуска аэрозольный ингалятор, порошок в капсулах по 0,2 для ингаляций.

β₂ – адреномиметики пролонгированного действия:

- **Сальметерол (серевент, совентол)** - продолжительность действия 12 часов; аэрозольный ингалятор, таблетки по 0,5 мг, ампулы 0,0005% по 2 и 5мл. для инъекций.
- **Формотерол (форадил)** - продолжительность действия 12 часов; аэрозольный ингалятор, порошок в капсулах для ингаляций, с распылителем в турбухалере.

- Чаще всего β_2 - адреномиметики применяют ингаляционно, для чего они выпускаются в дозированных аэрозольных баллончиках. Такой способ введения обеспечивает быстрое наступление эффекта, делает минимальным системное действие, создает удобства для пользования (портативность) и позволяет дозировать ЛС.

- Для повышения безопасности терапии БОС с помощью адреномиметиков ингаляторного типа перед употреблением ингалятор необходимо встряхнуть (в течении 10 минут) и затем держать баллоном вверх; ингалятор помещают на расстоянии 2-3 см перед широко открытым ртом или берут мундштук в рот и нажатие производят синхронно с глубоким вдохом, после вдыхания препарата на 5-10 сек. следует задержать дыхание. Количество доз за один прием д.б. не более 2 с интервалом 5 минут. Повторно использовать ч/з 6-8 часов (для короткодействующих препаратов).

• Оптимизировать фармакотерапию адреностимуляторами можно и с помощью спейсеров. Спейсер – это пластмассовый сосуд грушевидной формы, выступающий в роли насадки на баллон-ингалятор. В начале 1-2 дозы средства вводят в спейсер, а затем осуществляют вдох из него. Это позволяет снизить до минимума попадание препарата на слизистую ротовой полости и голосовые связки, улучшить координацию вдоха и выдоха.

Клиническая фармакология

M- холиноблокаторов

В настоящее время используют селективные M-холиноблокаторы, обладающие избирательной способностью блокировать M-ХР бронхов. Наиболее распространенными из них являются:

- **Ипратропиума бромид (Атровент)**
- **Тиотропия бромид**

Механизм действия

- Препараты избирательно блокируют М-холинорецепторы гладкомышечных и секреторных клеток бронхов. В результате чего, препятствуют развитию бронхоспазма и избыточному образованию бронхиального секрета.
- При ингаляциях они почти не всасываются с поверхности слизистых оболочек бронхов. Бронхорасширяющий эффект возникает через 20-40 минут и продолжается до 8 часов.

Показания к применению

1. Применяются для плановой терапии бронхообструктивного синдрома, обусловленного ХОБЛ.
2. Для купирования приступа бронхоспазма применяются редко, т.к. эффект развивается достаточно медленно, поэтому применяются только при невозможности применять адреномиметики короткого действия.



Побочные эффекты

Так как препараты практически не всасываются в кровь, то отмечаются лишь местные побочные эффекты:

- Умеренная сухость во рту
- Чувство першения в горле
- Индивидуальная непереносимость (редко)
- Толерантность (привыкание) к ним развивается медленно

Противопоказания

- Гиперчувствительность
- Закрyтоугольная
глаукома
- Беременность

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Рациональна комбинация с β_2 -
адреномиметиками и
антигистаминными препаратами
т.к. они являются
фармакологическими
синергистами.

Препараты

• **Ипратропия бромид (Атровент)** - начало действия ч/з 20-30 минут, максимум 1-1,5 часа, длительность 6-8 часов. Назначают по 2 вдоха 4 раза в сутки. Форма выпуска аэрозольный ингалятор, раствор для небулайзера 0,25% -20,0.

• **Тиотропия бромид (Спирива)** - продолжительность действия 24 часа. Форма выпуска порошок в капсулах для ингаляций.

Комбинированные препараты

• **Беродуал** - ипратропия бромид + фенотерол

Клиническая фармакология

МЕТИЛКСАНТИНОВ

Метилксантины – это спазмолитики миотропного действия, действующие непосредственно на гладкие мышцы бронхов.

Аминофиллин (Эуфиллин) - водорастворимая форма теофиллина

Пролонгированные формы теофиллина (Теопек, Теотард)

Их назначают 2 раза в сутки



Механизм действия

Метилксантины блокируют фермент фосфодиэстеразу, в результате уменьшается концентрация свободного Са в миоцитах бронхов, что и приводит к расслаблению бронхиальной мускулатуры и бронходилатации.

Показания к применению

1. Для купирования острых приступов удушья Эуфиллин вводится внутривенно.

2. Профилактики приступов удушья. Энтеральный прием пролонгированных препаратов.

Побочные эффекты

- Снижение АД
- Тахикардия
- Тремор рук
- Тошнота, рвота
- Боли в животе
- Повышенная возбудимость,
беспокойство

Противопоказания

- 1. Гиперчувствительность**
- 2. Беременность**
- 3. Кормление грудью**

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

- Рациональна комбинация с β_2 -адреномиметиками, ксантины потенцируют их действие, что позволяет использовать β_2 -адреномиметики в меньших дозах.
- Противопоказано совместное применение метилксантинов и сердечных гликозидов ввиду возможного развития интоксикации сердечными гликозидами

Препараты

- **Аминофиллин (Эуфиллин)** - состоит на 80% из теофиллина и на 20% из этилендиамина, который увеличивает растворимость теофиллина и обладает спазмолитическим действием.
- **Форма выпуска:** таблетки по 0,15г; ампулы по 5-10 мл 2,4% для внутривенных инъекций и 24% по 1мл. для внутримышечных инъекций.

- **Теопек** – продолжительность действия 12-24 часа; форма выпуска таблетки по 0,1; 0,2; 0,3г. теофиллина в сочетании с композиционным полимерным носителем. Назначают 1-2 раза в день по 0,1-0,3 после еды, запивая водой. Таблетки можно делить, но нельзя разжевывать.
- **Теобилонг** - продолжительность действия 12 часов. Форма выпуска таблетки по 0,1 теофиллина. Принимают по 1-2 таблетки 2 раза в день после еды.

Препараты, устраняющие отек слизистой оболочки бронхов

1. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС)

Для лечения БОС в настоящее время ГКС обычно используют ингаляционно, риск нежелательных эффектов ГКС при этом значительно снижается. Для этой цели используют ГКС, которые хуже всасываются со слизистых и оказывают в основном местное действие.

- **Будесонид (Пульмикорт)**

- **Бекламетазон**

- **Флутиказон**

2. Неингаляционные ГКС: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон применяются для лечения тяжелых форм БОС и лечения астматического статуса.

Механизм действия ГКС сложен и многообразен.

ГКС обладают выраженным **противовоспалительным действием** и **противоаллергическим действием** в результате уменьшают отек бронхов и предупреждают бронхоспазм.

Биодоступность составляет всего 10-15%, что снижает риск развития побочных эффектов.

Показания к применению

1. Ингаляционные ГКС не дают быстрого терапевтического эффекта, поэтому их используют для базисной терапии.
2. Пероральные ГКС назначают в тех случаях, когда другие методы лечения БОС неэффективны, т.е. при тяжелых формах БОС.
3. ГКС для парентерального применения являются базисными средствами для лечения астматического статуса.

Побочные эффекты ингаляционных ГКС

- Осиплость голоса (дисфония), кашель за счет поражения голосовых связок
- Кандидоз полости рта и глотки
- Легкие симптомы кушингоида
- Обострение гастрита, язвенной болезни

Для профилактики этих явлений используют спейсеры и рекомендуют полоскание водой ротовой полости.

При проведении фармакотерапии ингаляционными ГКС, медицинская сестра должна обучить пациента пользоваться спейсером.



Противопоказания

1. Гиперчувствительность
2. Беременность
3. Кормление грудью
4. Грибковые инфекции
органов дыхания

Препараты

• **Беклометазон (Кленил)** - продолжительность действия 4-8 часов. Форма выпуска: дозированный аэрозольный ингалятор, порошок в капсулах для ингаляций по 0,1; 0,2; 0,4 мг в комплекте с циклохалером. Назначают 2-4 раза в сутки.

Будесонид (Пульмикорт) -
продолжительность действия
6-10 часов. Форма выпуска:
порошок в капсулах для
ингаляций по 0,1; 0,2 мг в
комплекте с циклохалером.
Назначают 1-2 раза в сутки.

•Флутиказон (Фликсотид)
– продолжительность
действия 12 часов. Форма
выпуска: дозированный
аэрозольный ингалятор,
порошок для ингаляций в
ротадисках. Назначают по 2
дозы 2 раза в сутки.

• **Флунизолид (ингакорт)** —
продолжительность
действия 12 часов. Форма
выпуска: дозированный
аэрозольный ингалятор по
0,6мл. Назначают по 2
дозы 2раза в сутки.

Системные

(неингаляционные) ГКС

- **Преднизолон** – синтетический ГКС.
Форма выпуска: таблетки по 0,001 и 0,005г. Назначают при тяжелых формах БОС. Утренние дозы увеличивают, а вечерние уменьшают. Для купирования приступа удушья или астматического статуса используют 3% раствор в ампулах по 1мл.

**• Гидрокортизона
гемисукцинат – гормон
коры надпочечников. Форма
выпуска –
лиофилизированный
порошок для инъекционных
растворов в ампулах по 25 и
100 мг.**

**Взаимодействие с другими
лекарственными
средствами**

Рациональна комбинация
с β_2 -адреномиметиками,
эуфиллином.

Клинико-фармакологическая характеристика стабилизаторов мембран тучных клеток

При лечении БОС аллергической природы используют препараты, обладающие противоаллергической активностью - это стабилизаторы мембран тучных клеток.

- **Кромоглициевая кислота (Интал)**
- **Недокромил натрий (Тайлед)**
- **Кетотифен (Задитен)**

Механизм действия

- Стабилизируют мембраны тучных клеток препятствуют раскрытию кальциевых каналов и предупреждают попадание кальция в тучные клетки и **тормозят высвобождение из них гистамина и других медиаторов аллергических реакций**, обладающих спазмогенным действием. Эти препараты ликвидируют отек слизистой оболочки бронхов, предупреждают, но не устраняют спазм гладкой мускулатуры. Кетотифен, кроме того, блокирует гистаминовые 1 –рецепторы.

- **Кромоглициевая кислота и недокромил натрия вводятся ингаляционно.**
- **Кетотифен назначают внутрь до еды, он хорошо всасывается из ЖКТ.**

Показания к применению

- Отчетливый терапевтический эффект наступает через 1-4 недели, поэтому применяются только для плановой терапии БОС.
- Вазомоторный ринит.

Побочные эффекты

- Першение, охриплость голоса, кашель, сухость во рту
- Аллергические реакции, дерматиты
- Диспепсические расстройства
- Сонливость при приеме кетотифена

Противопоказания

- Гиперчувствительность
- Беременность
- Кормление грудью
- Детям до 2-х лет в виде ингаляций

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эффект увеличивается, если
у больного предварительно
снят бронхоспазм с
помощью β_2 -
адреномиметиков.

Клинико-фармакологическая характеристика отхаркивающих и муколитических средств

Препараты данной группы способствуют разжижению и удалению патологического секрета в просвете бронхов (облегчают откашливание).

1. Отхаркивающие средства

2. Муколитики

Деление лекарственных средств на отхаркивающие и муколитические носит условный характер, т.к. любой способ разжижения мокроты способствует ее откашливанию.

Механизм действия связан с влиянием на мукоцилиарный транспорт.

Отхаркивающие средства усиливают продукцию жидкого компонента секрета и очищающую функцию ресничного эпителия.

Муколитики разрывают (деполимеризуют) молекулы мокроты, до относительно растворимых обрывков. У многих препаратов сочетаются оба вида активности

Отхаркивающие средства

1. Препараты рефлекторного действия

Это препараты растительного происхождения: **корень солодки, корень первоцвета трава термопсиса.** Механизм их действия связан с раздражением слизистой оболочки желудка, что рефлекторно слегка возбуждает рвотный центр, приводя к усилению секреции слюнных и бронхиальных желез, повышению активности ресничек мерцательного эпителия и перистальтики бронхов.



Побочные эффекты

- Аллергические реакции
- Возможность появления рвоты

Препараты резорбтивного) действия

Это препараты лекарственных растений: подорожника , алтея, солодки, чабреца, девясила и др. Они содержат слизи и эфирные масла.

Механизм их действия обусловлен их способностью после приема внутрь выделяться слизистой бронхов. Они разжижают секрет, увеличивают секрецию и функцию мерцательного эпителия, способствуют выделению жидкой мокроты.



Побочные эффекты

- Аллергические реакции
- Диспепсические расстройства

Муколитики

Сульфосодержащие препараты

Ацетилцистеин (АЦЦ)

Карбоцистеин

Мукорегуляторы

Бромгексин

Амброксол

Механизм действия

Способствуют разрыву дисульфидных связей молекул мокроты, что приводит к их фрагментации и уменьшению вязкости мокроты. **Бромгексин** и **амброксол**, стимулируют выработку эндогенного **сурфактанта** - поверхностно-активного вещества, который выстилает в виде тонкой пленки внутреннюю поверхность легких, защищает их от неблагоприятных факторов, уменьшает адгезию мокроты (прилипание мокроты к поверхности бронхов).

Бромгексин, амброксол

назначают внутрь и парэнтерально

(в/м и в/в), вводится

ингаляционно. Биодоступность

амброксола из ЖКТ составляет

70%, а бромгексина 20%.

Биотрансформация происходит в

печени. Выводятся с мочой в виде

метаболитов.

• **Бромгексин** - таблетки по 0,004г. и 0,008г назначают 3 раза в день после еды; 0,2% р-р для ингаляций во флаконах по 100 мл. и 0,2% р-р для инъекций в ампулах по 2 мл.

• **Амброксол (амбробене, лазолван)** - таблетки по 0,03г. назначают 3 раза в день после еды; 0,75% р-р для ингаляций во флаконах по 40 и 100 мл. и 0,3% р-р для инъекций в ампулах по 5 мл., сироп во флаконах по 100-120мл.

Сульфосодержащие препараты

Разрывают дисульфидные связи белков мокроты, что приводит к их фрагментации и уменьшению вязкости мокроты.

Ацетилцистеин (АЦЦ) назначают внутрь.

Вводится ингаляционно, внутритрахеально.

Биодоступность составляет 10% при приеме внутрь. Биотрансформация происходит в печени.

Выводятся с желчью. Форма выпуска: таблетки по 0,1; 0,2; 0,6г. назначают 2 раза в день после еды; 20% р-р для ингаляций в ампулах по 5- 10 мл. и 5% р-р для инъекций в ампулах по 10 мл.

Побочные эффекты

1. Аллергические реакции
2. Диспепсические расстройства

Противопоказания

- 1. Гиперчувствительность**
- 2. Беременность 1 триместр**
- 3. Кормление грудью**

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препараты можно
комбинировать с
антибиотиками и
бронходилататорами.

Критерии эффективности и безопасности лекарственных средств для лечения БОС

□ Клинические:

- Изменение выраженности симптомов бронхиальной обструкции (уменьшение одышки, отхождение мокроты);
- Определение величины АД, ЧСС

□ Лабораторно-инструментальные методы:

- Спирометрические показатели, проведение пикфлоуметрии

Медицинская сестра должна

- Обучить пациента правильному приему различных препаратов для лечения БОС в строго установленных врачом дозах
- Ежедневно измерять ЧДД, ЧСС, АД, проводить пикфлоуметрию
- Своевременно направлять пациента на исследования, назначенные врачом
- Обучить пациента и родственников измерять ЧДД, АД, ЧСС, проводить пикфлоуметрию в домашних условиях

Контрольные вопросы

1. Что такое бронхообструктивный синдром?
2. Что приводит к развитию бронхообструктивного синдрома?
3. Что такое бронходилататоры?
4. Назовите группы лекарственных средств, относящиеся к бронходилататорам.
5. Назовите селективные адреномиметики.
6. Назовите М-холиноблокаторы, применяемые при БОС.
7. Назовите ингаляционные ГКС.
8. Чему должна обучить медицинская сестра при использовании ингаляционных ГКС?
9. Назовите стабилизаторы мембран тучных клеток.
10. Что такое муколитические средства?
11. Назовите сульфосодержащие препараты.

Рекомендуемая литература:

Обязательная:

1. Кузнецова Н.В. Клиническая фармакология: учебник - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, стр. 178 – 197.

Дополнительная литература:

1. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г. и др. «Клиническая фармакология» Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР – Медиа 2010
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2011.

Электронные ресурсы

1. Лекция- презентация «Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения бронхообструктивного синдрома »
2. Электронный справочник «Лекарственные средства»
3. Тесты АСТ по теме
4. Обращение лекарственных – база данных www.regmed.ru/search.asp

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!