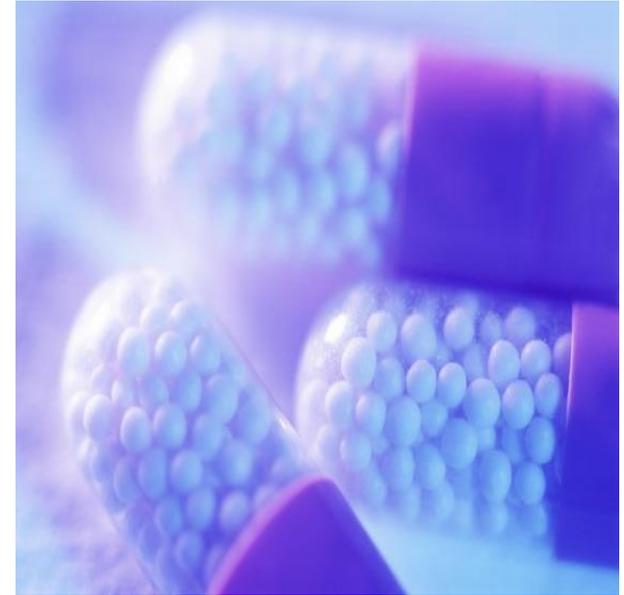


Бронхолитические средства

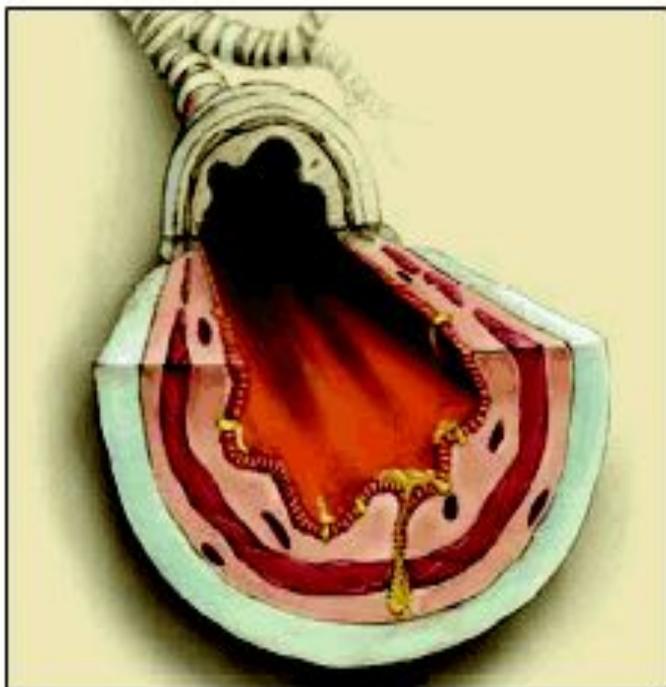


**Заведующий кафедрой фармакологии,
профессор Грек О. Р.**

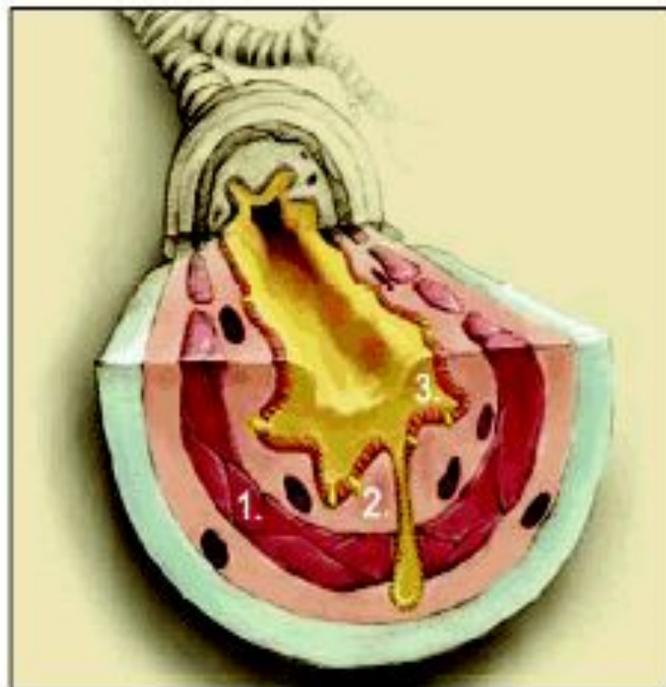
Бронхообструктивный синдром

- **1. Экспираторная одышка (пароксизмы экспираторного диспноэ)**
 - **2. Бронхоспазм, нарушение бронхиальной проходимости**
 - **3. Гиперсекреция бронхиальных желез**
- 2/3 случаев бронхообструктивного синдрома является проявлением бронхиальной астмы (БА)**

Изменения бронхов при бронхиальной астме



Нормальный бронх



Бронх при БА:

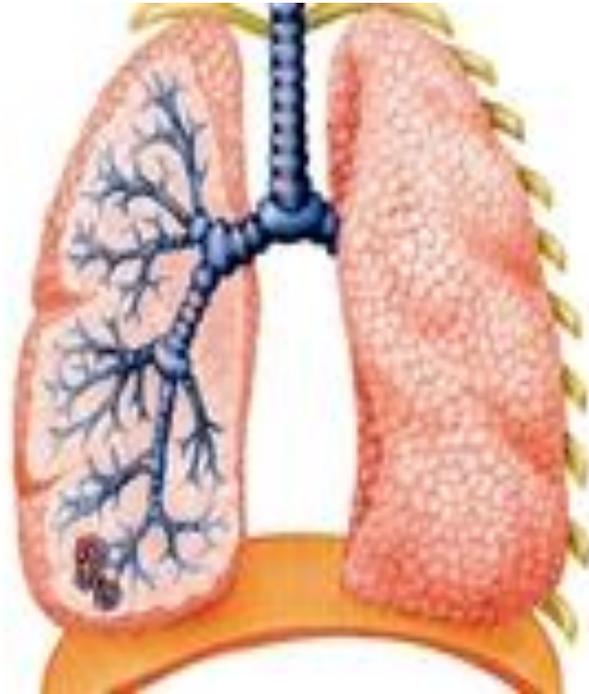
- 1 – спазм
- 2 – отек слизистой
- 3 – гиперсекреция

Формы бронхиальной астмы

- **1. Инфекционнозависимая БА**
- **2. Атопическая БА**
- **3. БА, вызываемая физической нагрузкой**
- **4. БА, провоцируемая нестероидными противовоспалительными средствами (аспириновая астма)**

Стадии патогенеза БА

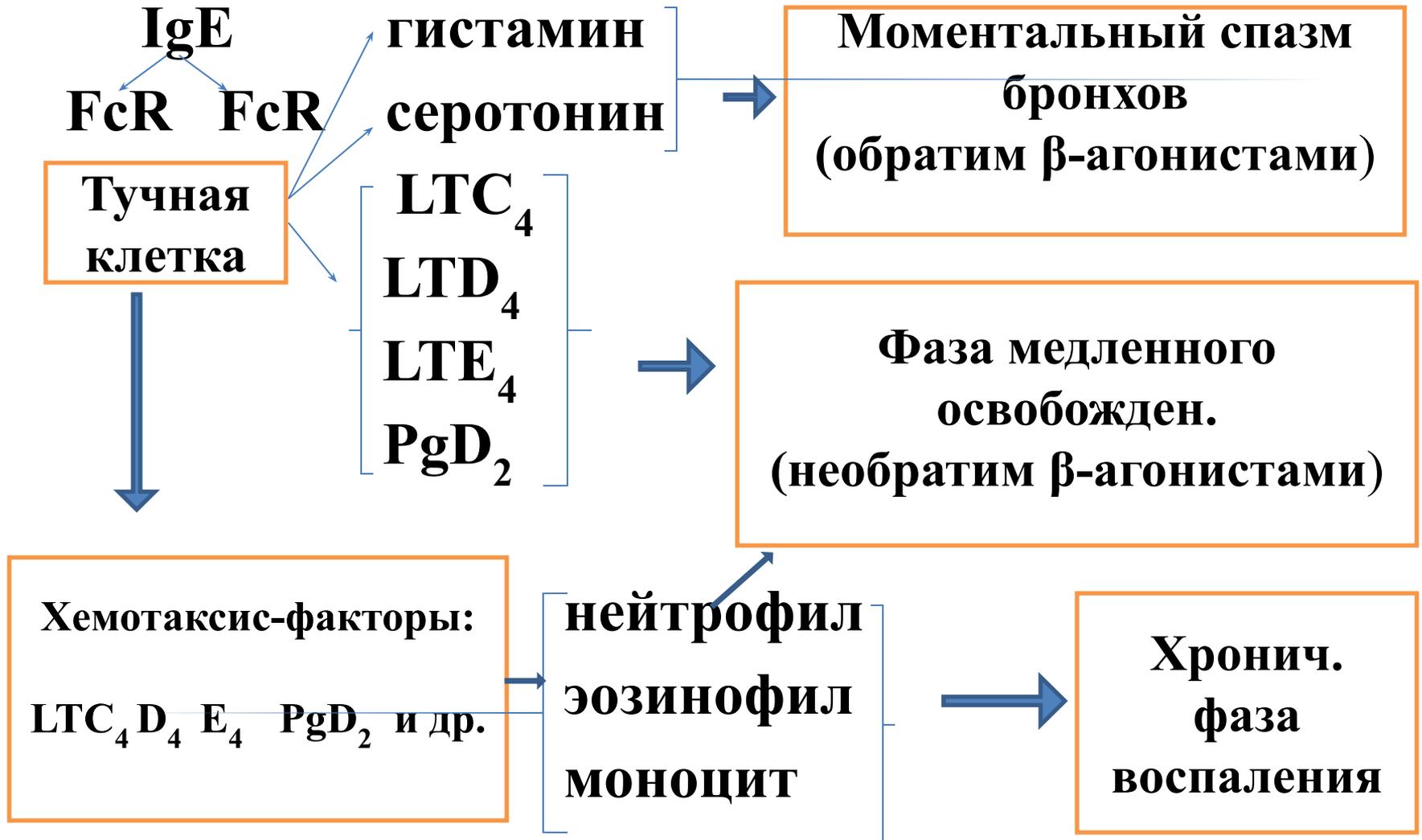
- 1. Иммунопатологическая
- 2. Патохимическая
- 3. Патофизиологическая



Иммунопатологическая фаза БА



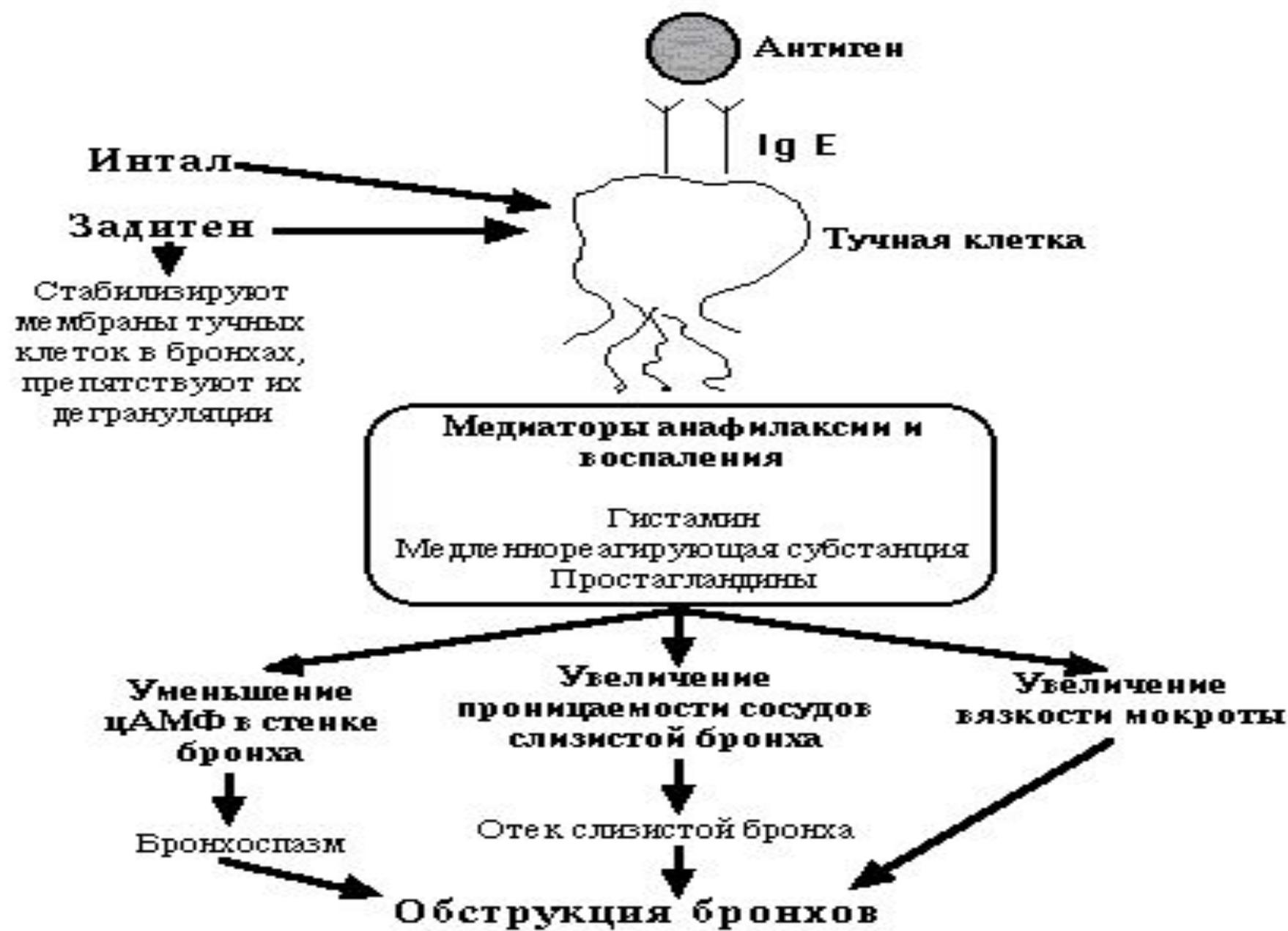
Патохимическая фаза БА



Патофизиологическая фаза БА

Высвобождение из вторичных эффекторных клеток (нейтрофилов, эозинофилов, тромбоцитов, макрофагов-моноцитов) → протеаз, лизоцимов, пероксидаз, LTB_4 ; LTC_4 ; ТАФ и др. БАВ → которые вызывают повреждения эпителия бронхов, способствуют хемотаксису, повышают сосудистую проницаемость, формируют гиперреактивность бронхов, что определяет хроническое воспаление, лежащее в основе БА

Стабилизаторы мембран тучных клеток



Классификация препаратов, для лечения синдрома бронхиальной обструкции

I. Бронходилататоры:

- **неселективные $\alpha\beta$ -адреномиметики**

эпинефрин (адреналин), эфедрин

- **неселективные $\beta_1\beta_2$ адреномиметики** -

изопреналин (изадрин) , орципреналин

- **селективные β_2 адреномиметики**

(сальбутамол, фенотерол - 3-8 час)

(кленбутерол , сальметерол, формотерол -10-12ч.





Классификация (продолжение)

α_1 -адреноблокаторы - празозин, доксазозин

M-холиноблокаторы:

неселективные - ипратропия

бромид (атровент), метацин,

атропина сульфат,

платифиллин ($M_{1,2,3}$)



селективные - тиотропия бромид ($M_{1,3}$),
(спирива)

Классификация (продолжение)

- **Метилксантины**—(короткого действия) **теофиллин**, **аминофиллин**, (длительного действия) **теодур**, **теотард**

II Ср-ва с противовоспалительным и бронхолитическим действием

- **Блокаторы LTD_4 и LTE_4 рецепторов** – **зафирлукаст** (аколат), **монтелукаст** (сингулер)
- **Ингибиторы 5-ЛОГ** - **зилеутон**

Классификация (продолжение)

- Блокаторы H_1 рецепторов, ингибиторы синтеза провоспалительных цитокинов – **фенспирид** (эреспал)

III Устраняющие отек слизистой

Стабилизаторы мембран ТК для Ca^{++}

кромогликат Na (интал), **недокромил Na** (тайлед),

Кетотифен (задитен)

Глюкокортикостероиды (ингаляционные) -

беклометазон (бекотид), **флунисолид** (ингакорт),
флютиказон (фликсотид)

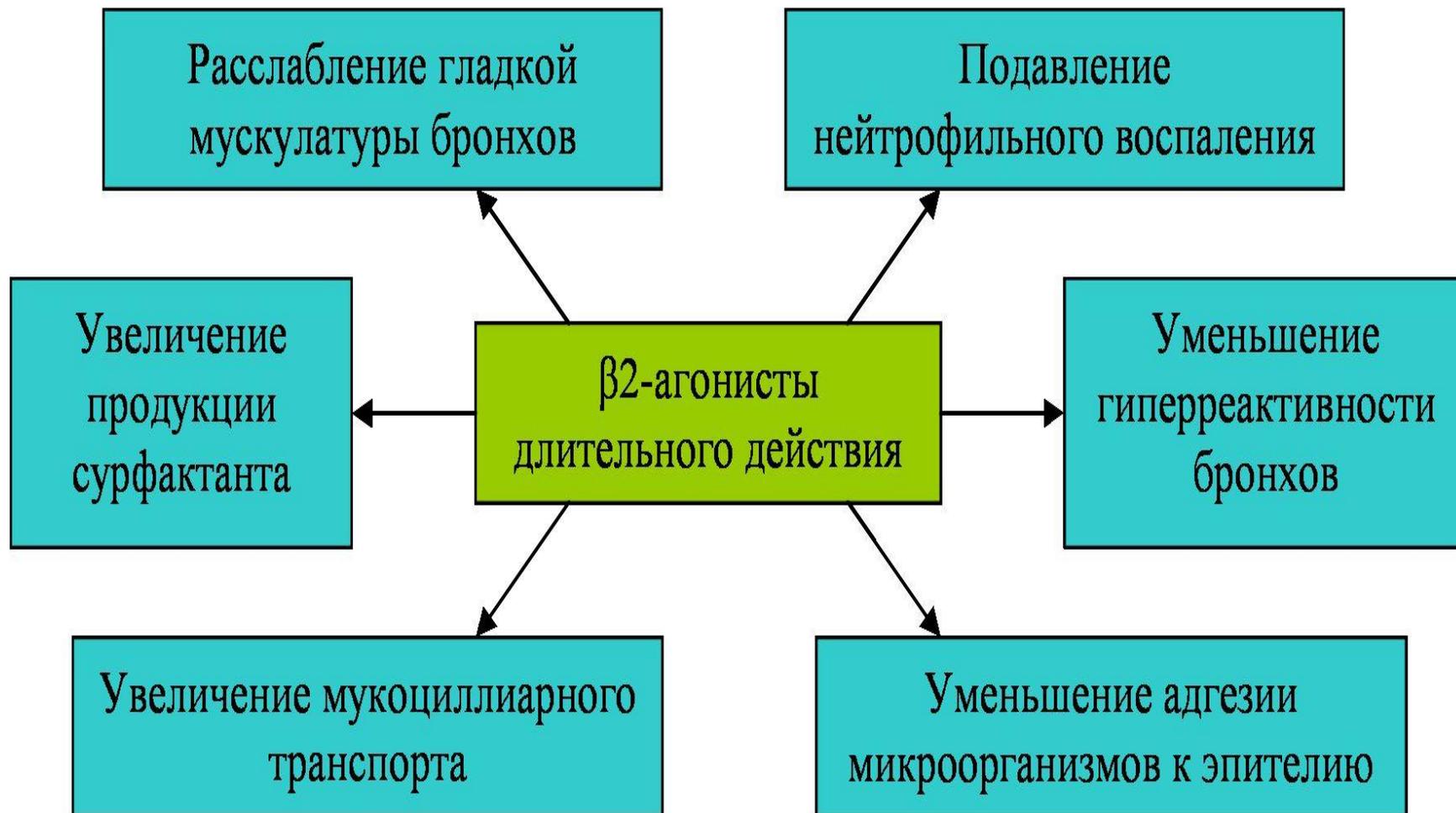
Классификация (продолжение)

IV Отхаркивающие и муколитические ср-ва

- **способствующие отделению мокроты**
- **Растительные** – корень алтея, рвотный корень, корень солодки, трава термопсиса
- **Синтетические** – терпингидрат, йодид К,
- **йодид Na, натрия гидрокарбонат**

- **Способствующие разжижению мокроты (муколитики)** – ацетилцистеин, трипсин, бромгексин, амброксол

Основные фармакологические эффекты бета2 адреномиметиков



Механизм бронходилатирующего действия адреномиметиков

- Стимуляция β_2 R- гл. мускулатуры бронхов и ТК, \uparrow активности аденилатциклазы, \uparrow ц АМФ
- торможение поступления Ca^{++} в клетку, снижение тонуса гл. мускулатуры бронхов
- торможение выброса из ТК и БФ гистамина, серотонина, вызывающих моментальный спазм бронхиальной мускулатуры

Фармакодинамика и фармакокинетика **эпинефрина** (адреналина)

- **Основные эффекты** – расслабление дистальных бронхов; стимуляция мукоцилиарного клиренса; повышение АД; увеличение силы и частоты сокращений сердца
- **Фармакокинетика** – вводят в/м и п/к, эффект через 3-7 минут сохраняется в течение 30-45 минут. В процессе метилирования КОМТ образуется метаболит с β – блокирующим д-м (тахифилаксия)

Побочное действие **эпинефрина (адреналина)**

- 1. Увеличение потребности миокарда в кислороде (ишемия)**
- 2. Увеличение давления в малом и большом кругах кровообращения**
- 3. Гипергликемия (стимуляция гликогенолиза и гликонеогенеза)**
- 4. Задержка мочи (стимул. α_1 - R сфинктера мочевого пузыря) ствием)**

Побочное д-е адреналина (продолжение)

- 5. Синдром рикошета** – усиление бронхоспазма (накопление метаболита с β -блокирующим действием)
- 6. Синдром «замыкания легких»** – расширение бронхиальных сосудов малого калибра – отек
- 7. Синдром «немого легкого»** - заполнение мелких бронхов вязким трансудатом

Показания к применению

- Анафилактический шок
- Бронхоспазм резистентный к селективным β_2

Неселективные β -адреномиметики изопреналин (изадрин), орципреналин (алупент)

1. М-м д-я: возбужд. $\beta_2 - R$ стимуляция АДЦ \rightarrow
 \uparrow синтез цАМФ \rightarrow блокада входа Ca^{++} в клетки
гладкомышечных к-к \rightarrow бронхолитическое д-е.

2. Возбужд. $\beta_1 - R \rightarrow$ тахикардия, \uparrow потребления O_2
; аритмия

Эффекты: расшир. гл. мускулатуры дистальных
bronхов, \uparrow мукоцилиарный клиренс, \uparrow частоты
и силы сокращ. сердца.

Фармакокинетика изопреналина (изадрин)

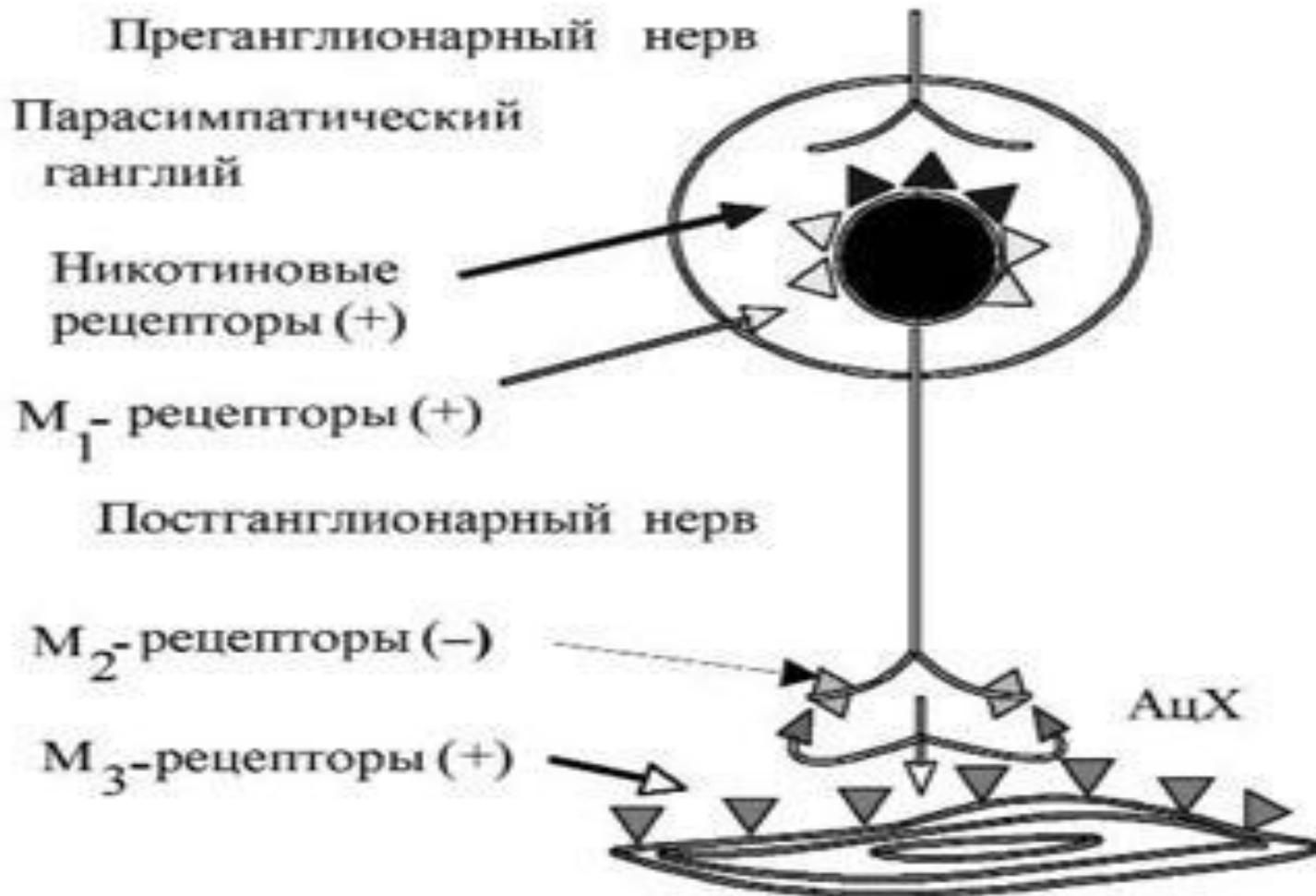
Биодоступность из ЖКТ – 50% (выражена пресистемная элиминация).

В/в достигает дистальных отделов в условиях обструкции вызванной отеком и вязким секретом,

эффект через 15-20 мин длительность 4-5 час.

- **Ингаляционно эффект через 1-3 мин!!**, **продолжительность** действия 1,5 часа.
- **Биотрансформация КОМТ – метаболит метоксиизопреналин (β -блокатор !!)**

Гладкие мышцы бронхов





Механизм бронходилатирующего действия ипратропия бромида (атровент)

1. ФАРМАКОДИНАМИКА -

блокада M_{1-5} R сопровождается

торможением активности

фосфолипазы C посредством G_i

– белка в мембранах ТК и клеток гл. мускулат. бронхов



2. Ингибирование фосфолипазы C приводит к уменьшению синтеза вторичных мессенджеров (диацилглицерола и инозитолтрифосфата)

Механизм бронходилатирующего действия ипратропия бромида (продолжение)

3. Снижение синтеза диацилглицерола и инозитолтрифосфата угнетает активность протеинкиназы C и тормозит высвобождение Ca^{++} из клеточных депо.

4. Блокада $M_{1-5}R$ подавляет активность гуанилатциклазы, снижает синтез, цГМФ и высвобождение Ca^{++} из клеточных депо.

Эффекты М холиноблокаторов - **ипратропия и тиотропия бромид**

1. Бронходилатация (расширение проксимального отдела бронхов)

2. Расширение бронхов через

20-30 мин. длительность до 8 часов

3. Угнетен. секреции желез, функции мерцат. эпителия и мукоцилиар. клиренса **выражены**

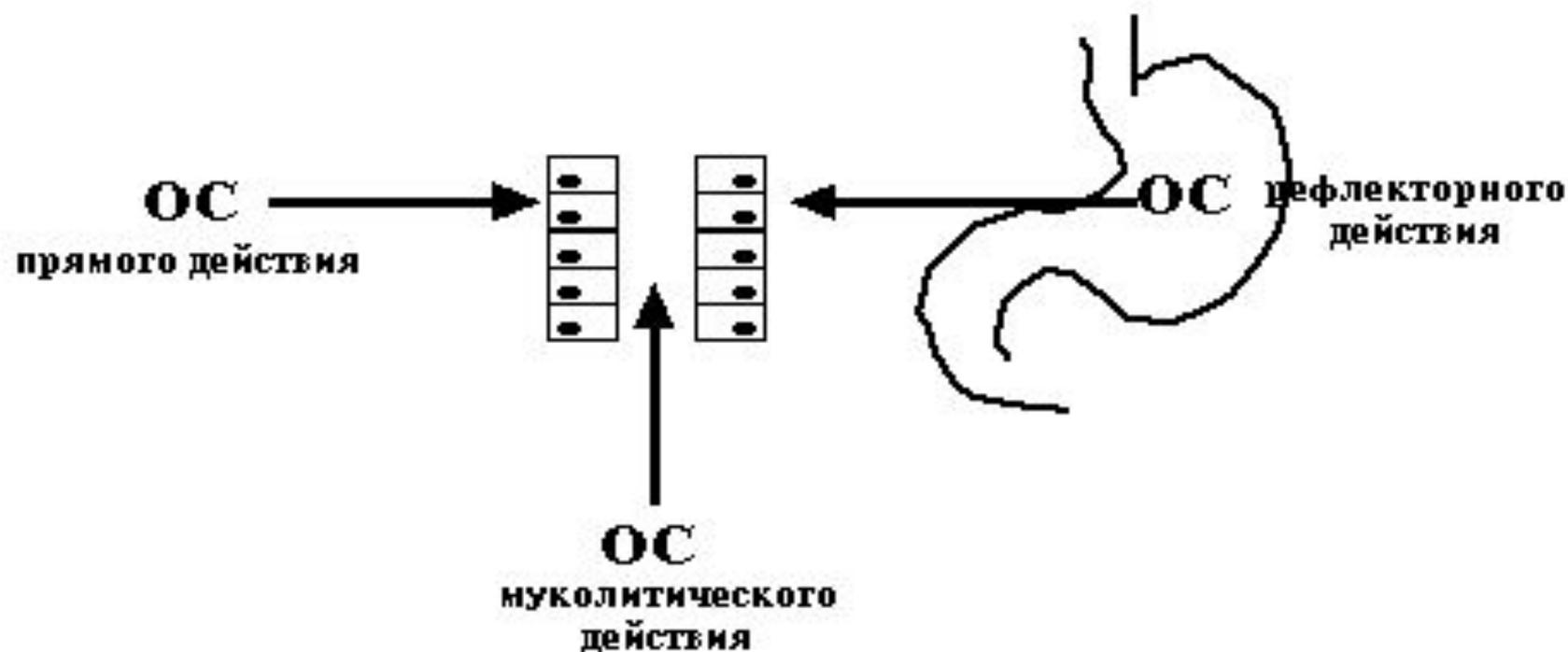
мень-

ше чем у атропина!!

4. Тормозят высвобождению БАВ из ТК



Отхаркивающие средства (ОС)



ОС рефлекторного действия

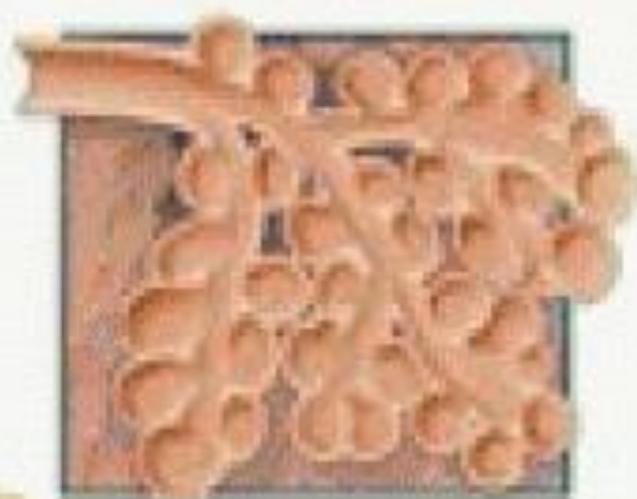
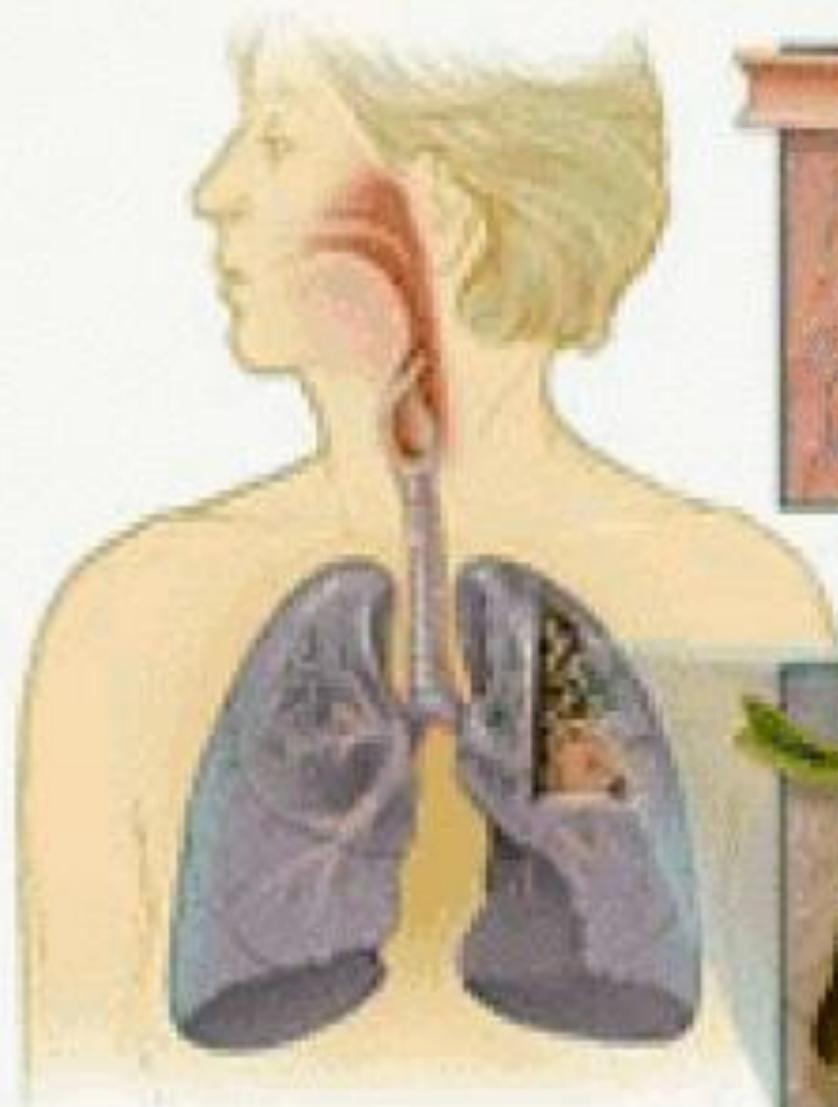
Термопсис
Корень алтея
Корень солодки
Ликорина гидрохлорид
Корень истода

ОС прямого действия

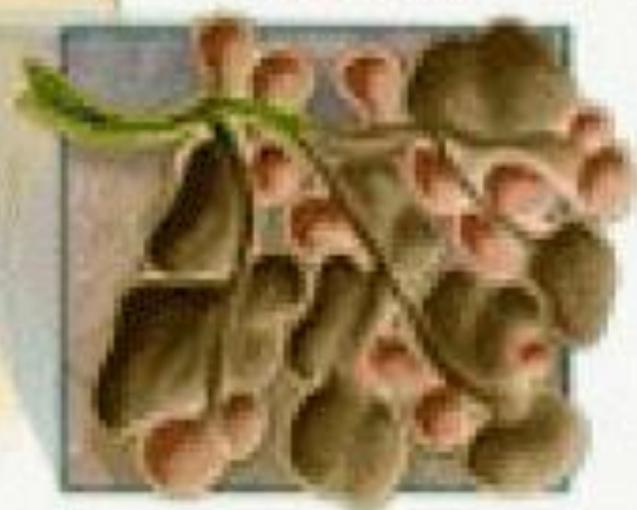
Калия иодид
Натрия иодид
Аммония хлорид
Эфирные масла

ОС муколитического действия

Бромгексин
Ацетилцистеин
Амброксил
Лагольфан-ретард



В норме



При ХОБЛ

Фармакокинетика и пратропия и тиотропия бромиды

1. При ингаляции не абсорбируются в кровь и не вызывают системных М – холинолитических эффектов
2. Бронхолитический эффект после ингаляции наблюдается через 20-30 мин; длительность действия 6-8 час.
3. В отличие от β_2 миметиков, **толерантность развивается, медленно !!.**

Показания к применению М -
холиноблокаторов

- 1. БОС, возникающий на фоне хрон. бронхита**
- 2. БОС с выраженными признаками ваготонии**
- 3. БА физического напряжения**
- 4. Бронхоспазм от вдыхания холодного воздуха, пылевых частиц**
- 5. М-холинолитики целесообразнее назначать на ночь, в это время тонус вагуса максимален!!**

Механизм бронходилатирующего действия метилксантинов (теофиллин, аминофиллин)

- Мех-м: блокада **аденозиновых R-A₁ и A₂**

Бронхов (бронходилатация) ↑ высвобождение катехоламинов.

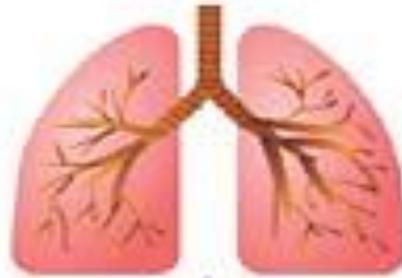
- **блокада аденозиновых R-A₁ и A₂ на ТК** ↓

взаимо

действие IgE с Fc R тучных клеток; нейтрофильную и эозиноф. инфильтрацию; подавляет выделение провоспалит. ИЛ-1, ФНО;

Основные мишени действия метилксантинов

Bronchodilation
(including small airways)



Theophylline



↓ Plasma exudation



↑ Mucociliary clearance



↓ Neutrophil function



↓ T-cell function



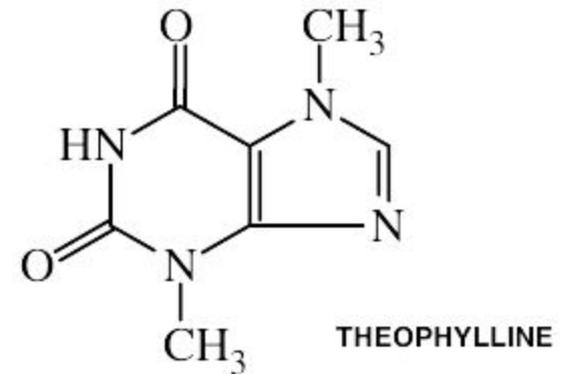
↓ Macrophage function



↑ Respiratory muscle strength

Механизм бронходилатирующего действия метилксантинов (продолжение)

- Блокирует активность ФДЭ (высокие дозы!!)
- Эффекты: бронхолитический, противовоспалительный, стимулируют мукоцилиарный клиренс.



Фармакокинетика метилксантинов

- Препараты вводят внутрь до еды, в/м и в/в
- БД из кишечника $<90\%$; Мах в крови через 1-1,5 ч; хорошо проникают в груд. молоко, плаценту, мозг; кратность введения 4-6 раз в сут.; в печени 90% подвергается деметилиров.
- $T_{1/2}$ у **взрослых 9 ч. !!** (патология печени, почек, сердца $T_{1/2}$ более 20 ч)

Фармакокинетика метилксантинов (продолжение)

- $T_{1/2}$ у детей от 1 до 10 лет – 4 часа !!;
- $T_{1/2}$ у новорожденных более 60 часов!!
- Метилксантины имеют крайне малую широту терапев. д-я

Побочные эффекты метилксантинов

1. Терапевт. концентр. в крови 10-20 мкг/мл
(транзиторная тошнота, тахикардия, тремор,
головн. боль, нарушен. сна)
2. Обострение язвенной б-ни желудка (↑ желуд.
секреции)

Передозировка!! – **аденозиномиметик рибоксин**
в/в; фенобарбитал, фуросемид; в крайних
случаях гемосорбция либо гемодиализ

Показания к применению метилксантинов

- **Купирование астматического статуса, рефрактерного к β_2 миметикам (в/в , растворитель NaCl)**
- **Профилактика приступов бронхоспазма.**

Механизм д-я кромогликата Na (интал), недокромила (тайлед)

- 1. Блокируют CL каналы ТК, препятствуют гиперполяризации, которая необходима для входа Ca^{++} в ТК (↓ высвобождение гистамина, ЛТ, ФАТ)**
- 2. Повышают аффинитет β_2 R к катехоламинам (устраняют тахифилаксию)**
- 3. ↓ клеточную инфильтрацию слизистой бронхов (отсроченную аллергическую реакцию)**

Основные эффекты кромогликата Na (интал), недокромила (тайлед)

- 1. Устраняют отек слизистой бронхов
- 2 Устраняют эозинофильную инфильтрацию слизистой бронхов
- 3. Предупреждают, но **не устраняют!!**
бронхоспазм

Фармакокинетика кромогликата Na (интал), недокромила (тайлед)

Препараты в жидкой и порошкообразной форме

ВВОДЯТ ИНГАЛЯЦИОННО!!

- 1. Примерно 10% достигает дистальных отделов бронхов**
- 2. От 5-10% ингалируемого препарата абсорбируется в системный кровоток**
- 3. Выделяются в неизменном виде почками (50-70%) и с желчью (30-50%)**
- 4. Мах. эффект через 2 ч., длит. д-я 4-6 ч**

Показания к применению кромогликата Na (интал), недокромила Na (тайлед)

- Профилактика бронхообструктивного синдрома (эффект через 2-8 недель от начала курса лечения кромогликатом Na;**
- через 5-7 суток при лечении недокромилом Na**
- комбинированные пр-ты: дитэк (кромогликат + фенотерол); интал плюс (кромогликат + сальбутамол)**

Фармакодинамика ингаляционных ГКС (беклометазон, флунисолид, флютиказон)

1. ↑ синтез липомодулина, ингибируют фосфолип. A_2
2. Синтез липомодулина ГКС увеличивают через 4-24 часа, ранние р-ции на аллерген не предотвращают, тормозят возникновение задержанной анафилактической реакции.

Фармакодинамика ингаляционных ГКС (беклометазон, флунисолид, флютиказон)

- 3. предотвращают эксудацию (уменьшают отек слизистой бронхов)**
- 4. восстанавливают чувствительность β_2 -адренорецепторов к катехоламинам**
- 5. блокируют связывание IgE с Fc R ТК**

ВЫ ОШИБЛИСЬ,
ЛЮБЕЗНЫЙ,
Я-ДЕТСКИЙ ВРАЧ!

ДА, НО КОГДА МЕНЯ
ЗАПИСЫВАЛИ К ВАМ,
Я БЫЛ РЕБЁНКОМ!

