

МСвечернее

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

ЛЕКЦИЯ 5

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ЛС. МУКОАКТИВНЫЕ ЛС

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. Анатомия и физиология кашлевого рефлекса
4. Причины кашля. Классификация кашля
5. Классификация противокашлевых ЛС
6. Ошибки в процессе диагностики и лечения кашля
7. Мукоцилиарный клиренс
8. Физиология и патофизиология образования бронхиального секрета
9. Классификация мукоактивных ЛС
10. Секретомоторные (отхаркивающие) ЛС. Характеристика
11. Муколитики. Характеристика

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ БРОНХООБСТРУКЦИИ



КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

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

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ КАШЛЕВОГО РЕФЛЕКСА

Кашель, наряду с чиханием и слезотечением, представляет собой защитный рефлекс, направленный на очищение дыхательных путей. *Кашлевой рефлекс* включает в себя пять компонентов — кашлевые рецепторы, афферентные нервы*, медуллярный кашлевой центр, эфферентные нервы* и эффекторы.



* Римскими цифрами обозначены пары черепных нервов

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ КАШЛЕВОГО РЕФЛЕКСА (окончание)

Экзогенные и эндогенные раздражители возбуждают кашлевые рецепторы, реагирующие на механические, термические или химические раздражители, или рецепторы С-волокон (преимущественно стимулируются медиаторами воспаления), после чего возникающий импульс передается через афферентные волокна блуждающего нерва в кашлевой центр.

В то же время формирование висцерального кашлевого рефлекса подвержено значительному контролю со стороны коры головного мозга, поэтому кашель может быть вызван или подавлен произвольно. В определенных условиях кашлевой рефлекс утрачивает свою физиологическую роль и становится патологическим, угрожая развитием целого ряда осложнений и существенно ухудшая качество жизни пациентов.



* Римскими цифрами обозначены пары черепных нервов

ПРИЧИНЫ КАШЛЯ

ОСТРЫЙ КАШЕЛЬ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- Синусит
- ОРЗ
- Острый бронхит
- Астма
- Обострение ХОБЛ
- Вдыхание раздражающих веществ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ

- Пневмония
- Плеврит
- Эмболия
- Пневмоторакс

ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРИЧИНЫ

- Острая сердечная недостаточность (отек легких)

ХРОНИЧЕСКИЙ КАШЕЛЬ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛЕГКИХ

- Заболевания ЛОР-органов
- Астма
- ХОБЛ, хронический бронхит
- Рак легкого
- Интерстициальные болезни легких
- Туберкулез

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

- Хроническая сердечная недостаточность
- Митральный порок сердца

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Ингибиторы АПФ и другие лекарственные препараты

Наиболее частыми причинами хронического кашля являются заболевания верхних дыхательных путей, бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

КЛАССИФИКАЦИЯ КАШЛЯ

I. В зависимости от количества мокроты

1. Влажный (продуктивный)
2. Сухой (непродуктивный)

II. В зависимости от продолжительности

1. Острый (до 3-х недель)
2. Подострый (продолжительностью от 3-х до 6-ти недель)
3. Хронический (продолжительностью свыше 6-ти недель).

Необходимость лечения кашля возникает только тогда, когда кашель нарушает самочувствие и состояние больного. Чаще у пациента имеет место непродуктивный, сухой, мучительный, навязчивый кашель. При таком кашле не происходит полноценной эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета и освобождения рецепторов слизистой респираторного тракта от раздражающего воздействия при ирритативном, инфекционном или аллергическом воспалении.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОКАШЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Лекарственные средства, действующие на уровне кашлевого центра (противокашлевые средства центрального действия):

А) вызывающие лекарственную зависимость

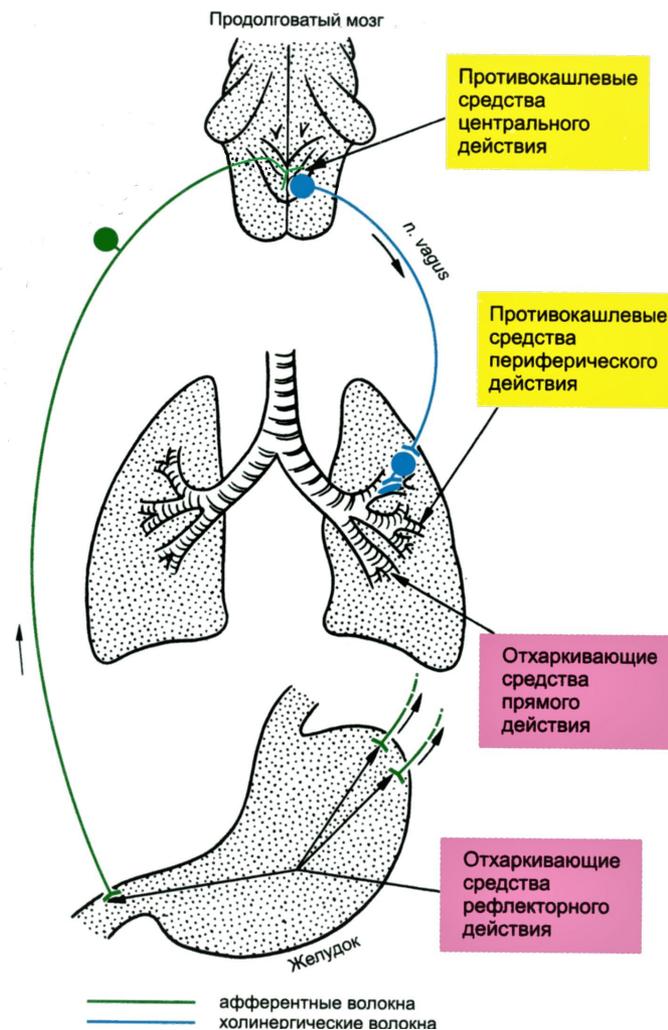
- **Комбинированные кодеинсодержащие препараты** (Коделак, Коделак Фито, Терпинкод, Теркодин, Тедеин)

Б) не вызывающие лекарственную зависимость

- **Бутамират** (Синекод, Омнитус, Пантус)
- **Комбинированные препараты, содержащие глауцин** (Бронхитусен, Бронхолитин)

2. Лекарственные средства, действующие на уровне кашлевых рецепторов (противокашлевые средства периферического действия):

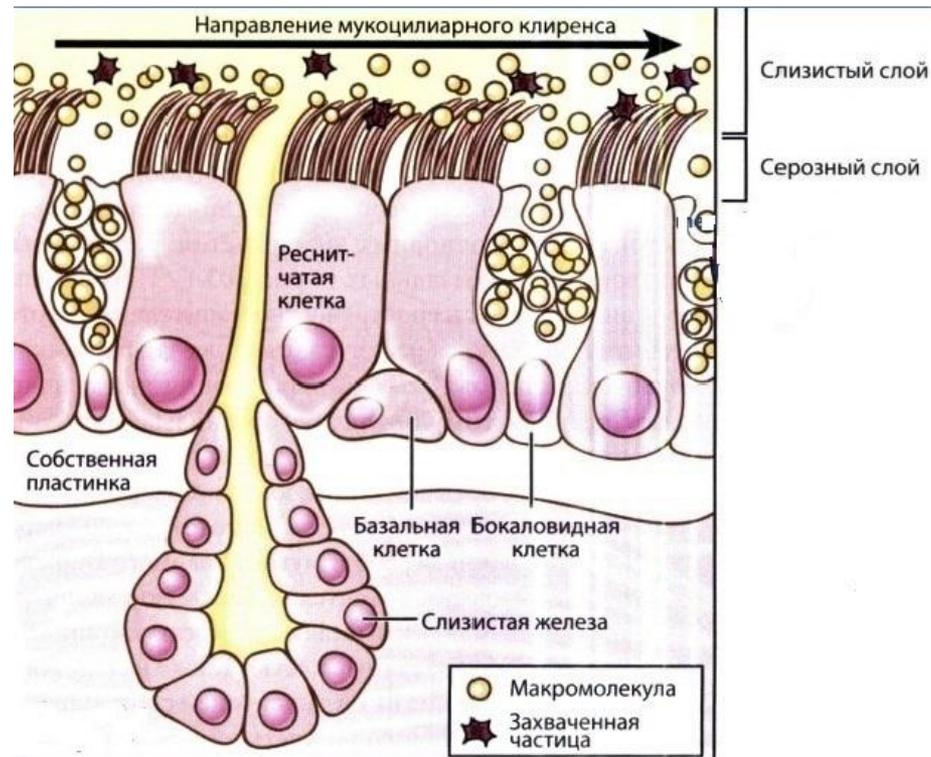
- **Преноксдиазин** (Либексин)



ОШИБКИ В ПРОЦЕССЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

1. Игнорирование частых причин кашля, если диагноз кажется очевидным на основе клинических и рентгенологических данных
2. Игнорирование возможности нескольких причин кашля
3. Игнорирование такой причины кашля, как прием ингибиторов АПФ
4. Применение блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов второго поколения, не обладающих седативным действием, которые не эффективны для лечения кашля
5. Назначение комбинированных препаратов для безрецептурного отпуска, содержащих в своем составе действующие вещества, не показанные для лечения кашля
6. Игнорирование возможного провоцирующего эффекта ингаляционных аэрозолей, используемых для лечения астмы
7. Ожидание быстрого эффекта от лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

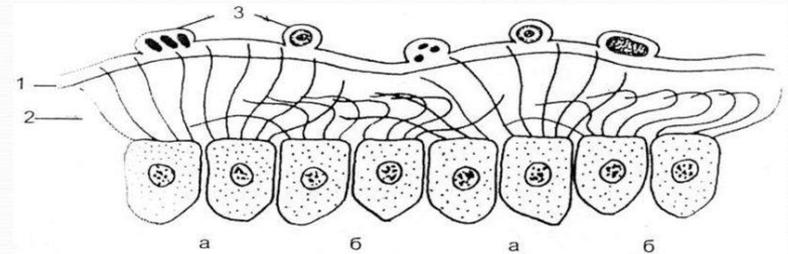
МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС



Мукоцилиарный клиренс (мукоцилиарная система, МЦК) — это неспецифический механизм, осуществляющий местную защиту слизистой оболочки органов дыхания от внешних воздействий, включая инфекцию. Аппарат МЦК состоит из реснитчатых клеток, образующих реснитчатый аппарат бронхов, непосредственно, ресничек с слизистым покрытием, которое вырабатывается секреторными железами бокаловидных клеток, клеток Клара и желез подслизистого слоя.

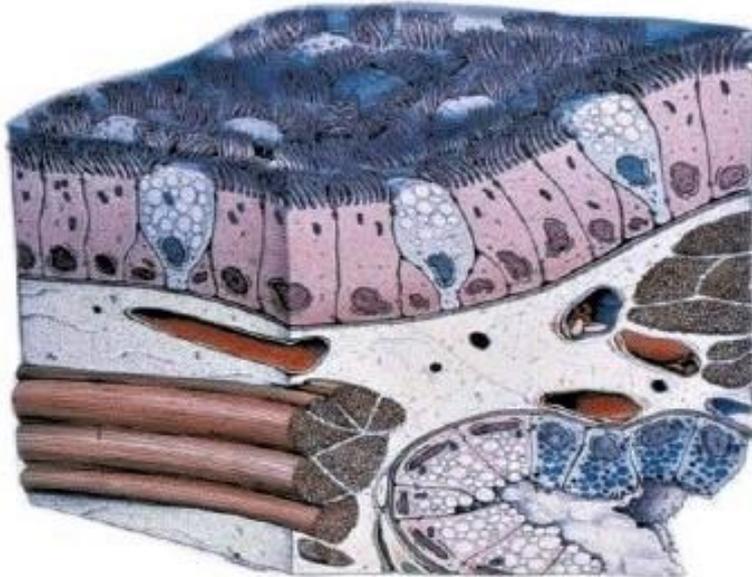
МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС (окончание)

Схема мукоцилиарного транспорта



а – эффективная фаза, б- фаза возвратного движения;

1 – более вязкий слой, 2 – менее вязкий (перацилиарный) слой,
3 – микроорганизмы, аллергены, прочие частицы.



ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБРАЗОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА

Суточный объем бронхиального секрета составляет от 10 до 100–150 мл. Здоровый человек не ощущает избытка слизи, что не вызывает рефлекторной кашлевой реакции. Это связано с существованием мукоцилиарного клиренса.

Слизистая оболочка стенок бронхов покрыта многорядным призматическим мерцательным эпителием, в состав которого входят реснитчатые, бокаловидные, базальные и промежуточные клетки. Благодаря скоординированной деятельности мерцательных ресничек эпителиальных или реснитчатых клеток возможно выведение бронхиального секрета. Такой механизм определяет достаточно высокую скорость продвижения слизи – в среднем 4–10 мм/мин. Однако у пациентов с бронхиальной астмой выявлено снижение мукоцилиарного клиренса на 10–55%.

При изучении химической структуры трахеобронхиального секрета установлено, что молекулы гликопротеинов связаны между собой дисульфидными и водородными связями.

КЛАССИФИКАЦИЯ МУКОАКТИВНЫХ ЛС

1. Секретомоторные ЛС (отхаркивающие ЛС)

1а. Пероральные

- Рефлекторного действия:

а) растительные (термопсис, мать-и-мачеха, алтей, солодка, фиалка);

б) синтетические (терпингидрат, натрия бензоат).

- Резорбтивного (прямого) действия:

а) растительные (чабрец, девясил, анис, эфирные масла);

б) синтетические (калий йодид, натрия гидрокарбонат).

1б. Ингаляционные (гипертонический раствор натрия хлорида в концентрациях от 2 до 7%, изотонический раствор натрия хлорида)

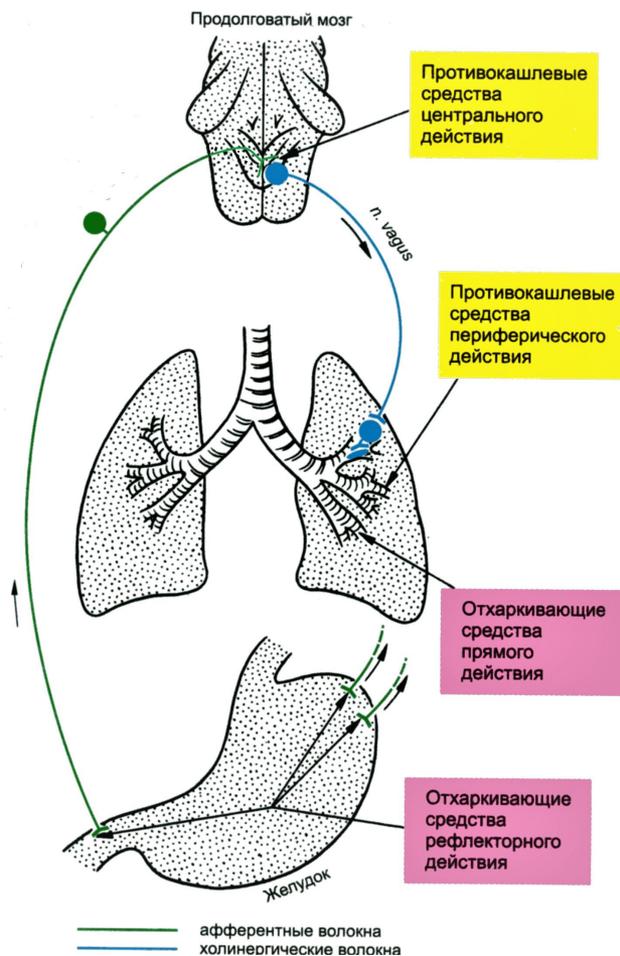
2. Муколитики

- Ферментные (протеолитические ферменты): дорназа альфа

- Неферментные: амброксол, бромгексин ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин и его соли

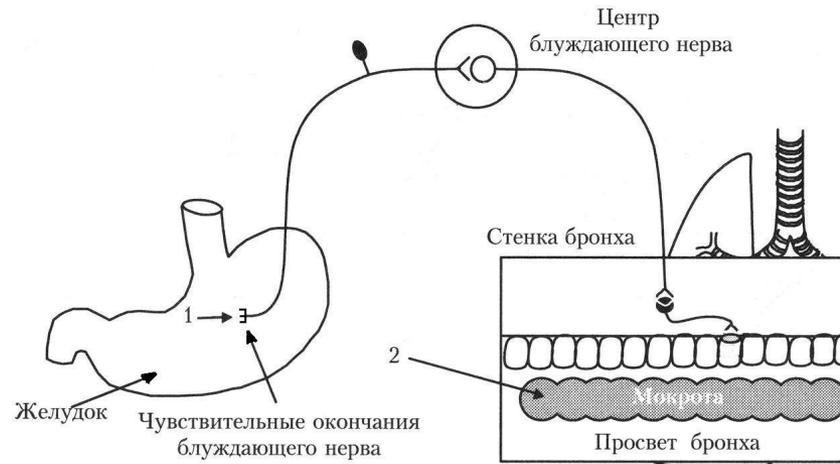
3. Препараты смешанного действия

СЕКРЕТОМОТОРНЫЕ (ОТХАРКИВАЮЩИЕ) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА



Секретомоторные препараты усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних отделов дыхательных путей в верхние и ее выведению. Этот эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты. В свою очередь, препараты этой группы условно делят на 2 подгруппы: рефлекторного и резорбтивного действия.

СЕКРЕТОМOTORНЫЕ (ОТХАРКИВАЮЩИЕ) ЛС РЕФЛЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ



При приеме внутрь они оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно влияют на бронхи и бронхиальные железы. Для стимуляции отхаркивания при бронхолегочных заболеваниях издавна широко применяют не только лекарственные растения в виде отваров, настоев, микстур, грудных сборов и т. д., но и некоторые выделенные из растений активные вещества. Ряд препаратов рефлекторного действия частично обладает также резорбтивным эффектом: содержащиеся в них эфирные масла и другие вещества выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты.

СЕКРЕТОМОТОРНЫЕ (ОТХАРКИВАЮЩИЕ) ЛС РЕЗОРБТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Препараты резорбтивного действия (йодид натрия и калия, аммония хлорид, частично — натрия гидрокарбонат и др.) оказывают эффект, достигая слизистой оболочки дыхательных путей, стимулируют бронхиальные железы и вызывают непосредственное разжижение (гидратацию) мокроты; в определенной мере они стимулируют также моторную функцию мерцательного эпителия и бронхиол. Особенно активно влияют на вязкость мокроты препараты йода.

МУКОЛИТИКИ. ХАРАКТЕРИСТИКА

Механизм их действия основан на разрыве межмолекулярных дисульфидных связей между агрегатами гликопротеидов мокроты, т.е. на разжижении ее, что способствует более легкому удалению мокроты из дыхательных путей. Выгодной особенностью этого механизма является то, что, разжижая мокроту, муколитики практически не увеличивают ее объем в отличие от отхаркивающих противокашлевых препаратов, для которых это типичное побочное проявление. В то же время каждый из препаратов муколитического ряда имеет свои неповторимые особенности, которые нужно учитывать при выборе препарата для больного

Дорназа альфа — генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК (продукты деградации нейтрофилов). Накопление вязкого гнойного секрета в дыхательных путях играет роль в нарушении функции внешнего дыхания и в обострениях инфекционного процесса у больных муковисцидозом. Вводят только с помощью небулайзера/компрессора

МУКОЛИТИКИ. ХАРАКТЕРИСТИКА (продолжение)

Бромгексин и амброксол (его метаболит) активируют гидролизующие ферменты и высвобождение лизосом из клеток Клара, вызывают деполимеризацию и разрушение кислых мукопротеидов и мукополисахаридов мокроты, *уменьшая ее вязкость*. Дополнительно они усиливают функцию бронхиальных желез и изменяют химический состав их секрета, нормализуют соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты за счет стимуляции серозных клеток бронхиальных желез и увеличения синтеза нейтральных мукополисахаридов, разжижая мокроту, усиливают двигательную активность ресничек мерцательного эпителия бронхов и перистальтику бронхиол. Бромгексин и амброксол угнетают высвобождение гистаминаз лейкоцитов и тучных клеток, продукцию лейкотриенов, цитокинов и свободных кислородных радикалов, в результате вызывая *местный противовоспалительный эффект*

Бромгексин и амброксол способны *стимулировать синтез сурфактанта (антиателектатический фактор)* альвеолярными пневмоцитами II порядка. Сурфактант обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, защищает их от воздействия внешних неблагоприятных факторов, улучшает «скольжение» бронхиального секрета по эпителию слизистой оболочки бронхов. Снижение вязкости слизи и улучшение ее скольжения облегчает выделение мокроты из ДП. **Амброксол** в отличие от бромгексина блокирует его распад. Именно повышенным синтезом и пониженным распадом сурфактанта объясняется более выраженная по сравнению с бромгексином способность амброксола увеличивать мукоцилиарный клиренс.

МУКОЛИТИКИ. ХАРАКТЕРИСТИКА (продолжение)

Эрдостеин. Оказывает муколитическое и отхаркивающее действие (стимулятор моторной функции дыхательных путей). Активны только его 3 метаболита: тиоловые группы метаболитов вызывают разрыв дисульфидных мостиков, связывающих волокна гликопротеинов, что приводит к снижению вязкости бронхиального секрета и облегчению его отхождения. В результате эрдостеин способствует освобождению дыхательных путей от секрета, улучшает секреторную функцию эпителия и повышает эффективность мукоцилиарного транспорта в их верхних и нижних отделах. Угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей. Аминогруппы препарата блокируют свободные радикалы кислорода и препятствуют инактивации α_1 -антитрипсина у курильщиков, тем самым уменьшая повреждающее действие табачного дыма. Увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями, защищает гранулоциты от повреждающего действия табачного дыма. Повышает концентрацию амоксициллина в бронхиальном секрете, что позволяет добиться более быстрого ответа на терапию по сравнению с таковым при монотерапии амоксициллином. Эффект от терапии эрдостеином развивается на 3–4-е сутки лечения. Не влияет на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), т. к. не содержит свободных SH-радикалов.

МУКОЛИТИКИ. ХАРАКТЕРИСТИКА (окончание)

Карбоцистеин. Активен только при приеме внутрь и, поступая в железистые клетки слизистой оболочки респираторного тракта, он активизирует фермент – сиаловую трансферазу, что замедляет продукцию кислых муцинов. Таким образом, наряду с муколитическим эффектом карбоцистеин изменяет количественное соотношение между кислыми и нейтральными сиаломуцинами. В результате между слоем вязкой патологической слизи и слизистой оболочкой дыхательных путей образуется новая прослойка слизи с нормальными реологическими свойствами и создает условия для возобновления нормального мукоцилиарного клиренса. Именно эта прослойка контактирует с ресничками мерцательного эпителия, оттесняя кверху старую, густую слизь. Под влиянием препарата уменьшается количество бокаловидных клеток слизистой оболочки и снижается выработка слизи, т.е. по своему действию **карбоцистеин правильнее именовать мукорегулятором.** Он проявляет свое действие на всех уровнях респираторного тракта (слизистая оболочка бронхиального дерева, слизистые оболочки носоглотки, придаточных пазух носа и слизистых оболочек среднего уха). Поэтому он нашел широкое применение не только в пульмонологии, но и в оториноларингологии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ЛЕКЦИИ

1. Является ли кашель защитным рефлексом?
2. Какие компоненты включает в себя кашлевой рефлекс?
3. Какие причины кашля Вы знаете? Какой по характеру кашель необходимо подавлять?
4. Какие противокашлевые ЛС на текущий момент применяют?
5. Какие ошибки в процессе диагностики и лечения кашля можно наблюдать?
6. Что такое «мукоцилиарный клиренс»? Как он изменяется у больных с патологией органов дыхания?
7. Какие ЛС относят к группе мукоактивных и когда их назначают?
8. Какие ЛС относят к группе секретомоторных (отхаркивающих) прямого действия?
9. Какие ЛС относят к группе секретомоторных (отхаркивающих) рефлекторного действия?
10. Какие ЛС относят к группе муколитиков и за счет чего они оказывают лечебный эффект?