

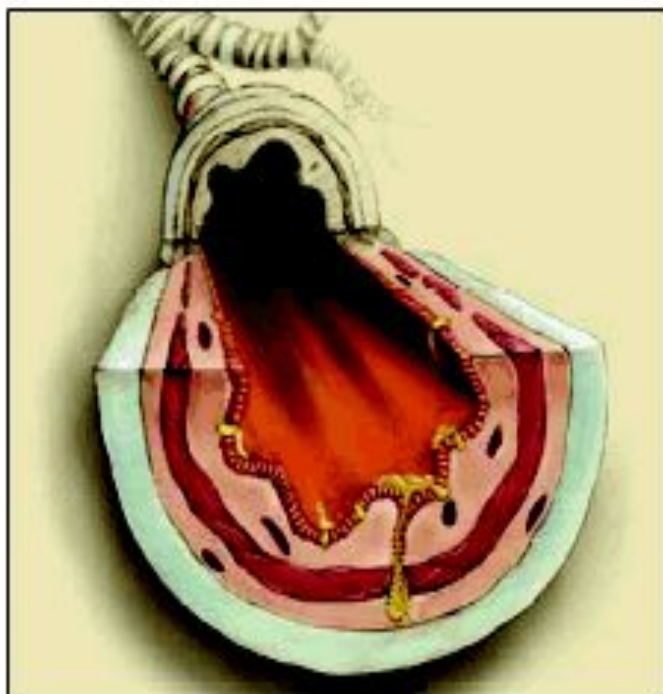
# Бронхолитические средства



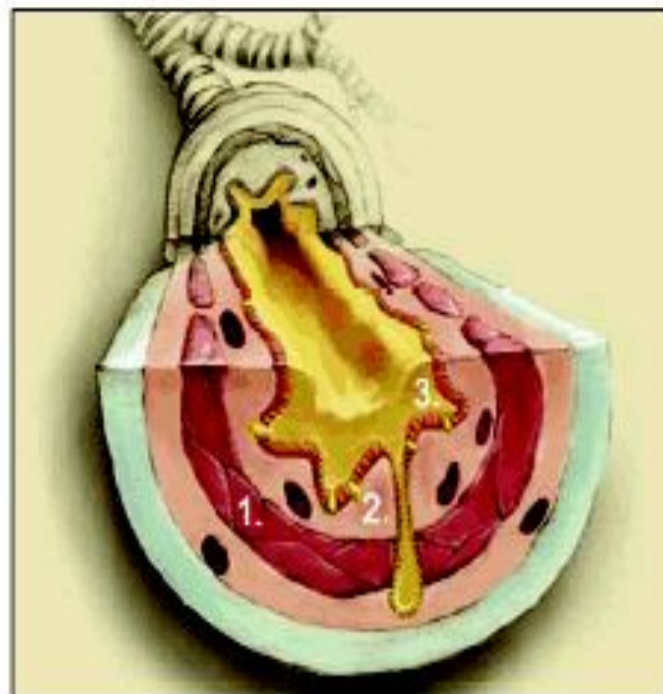
# **Бронхообструктивный синдром**

- **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:

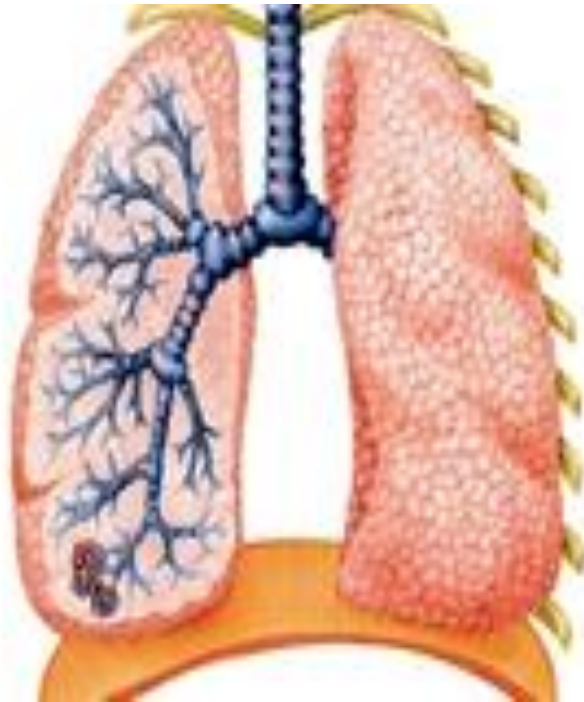
- 1 – спазм
- 2 – отек слизистой
- 3 – гиперсекреция

# 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

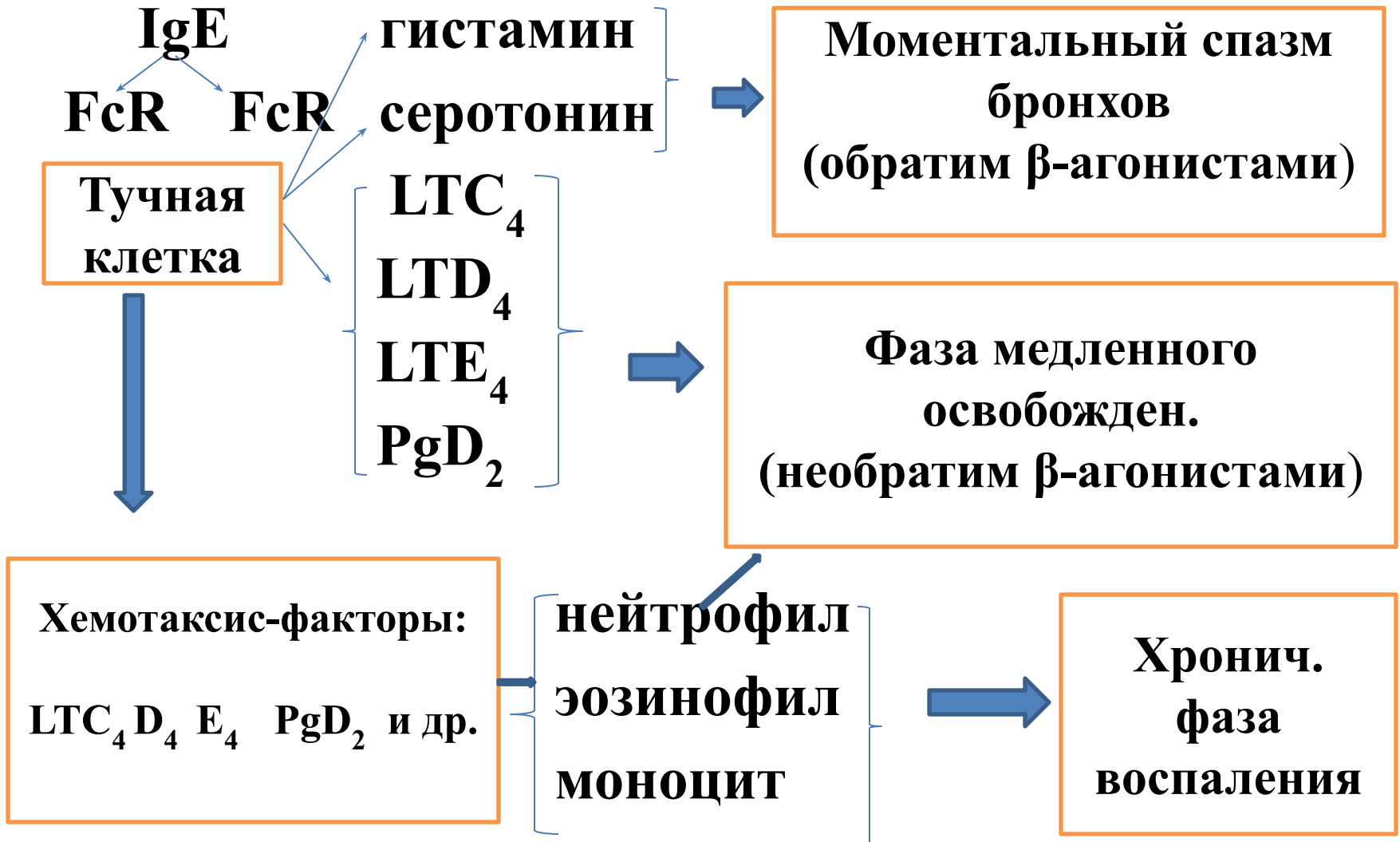
- 1. Иммунопатологическая
- 2. Патохимическая
- 3. Патофизиологическая



# Иммунопатологическая фаза БА



# Патохимическая фаза БА

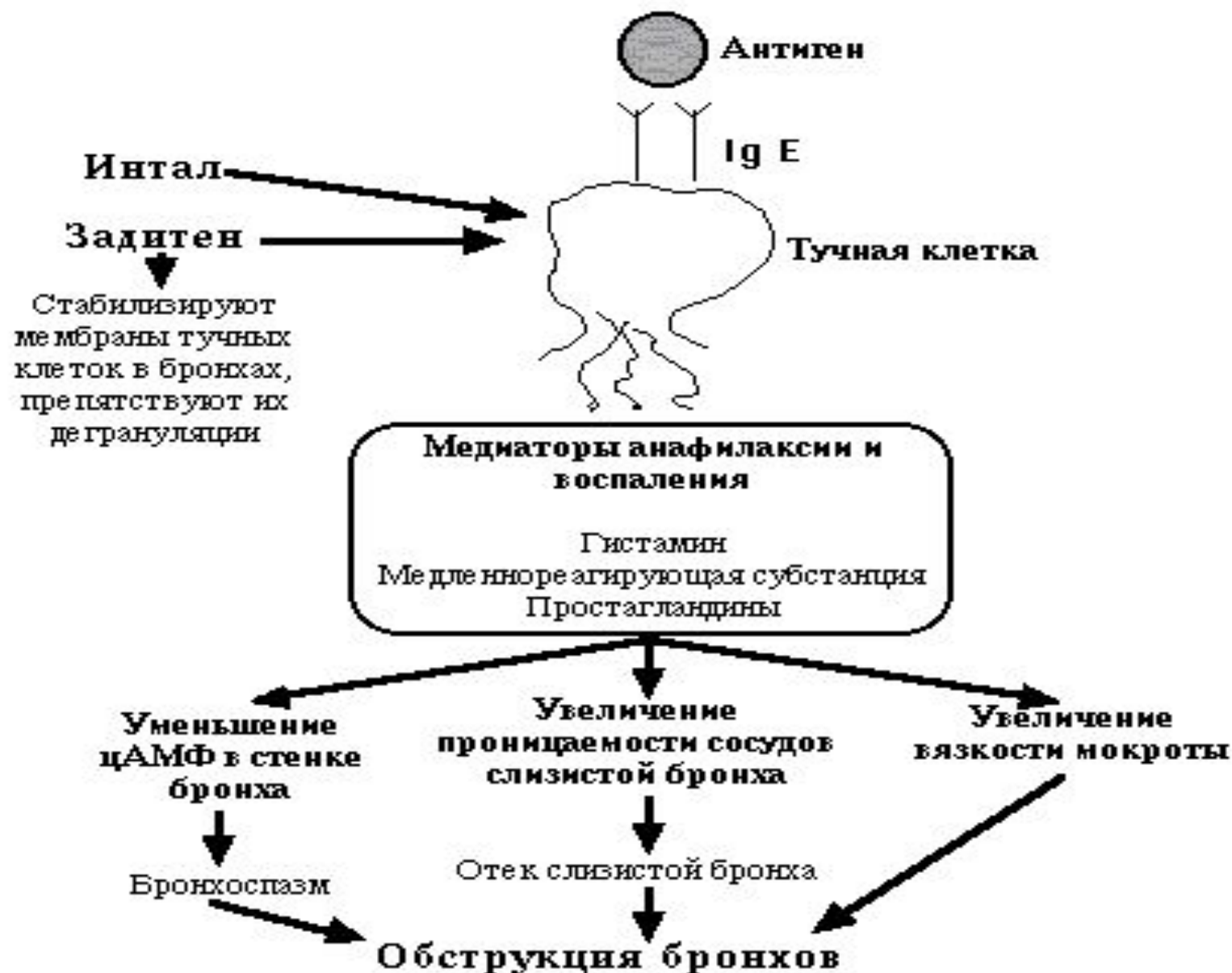


# Патофизиологическая фаза БА

- 1. Выброс из вторичных эффекторных клеток (нейтрофилов, эозинофилов, тромбоцитов, макрофагов-моноцитов) →
- протеаз, лизозимов, пероксидаз,  $LTB_4$ ,  $C_4$  ТАФ и др. БАВ → вызывают повреждения эпителия бронхов, хемотаксис, ↑ сосуди-
- стой проницаемости, гиперреактивности бронхов → хрон. 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  $\beta_2$  адреномиметики*
- (сальбутамол, фенотерол -3-8 час)
- (кленбутерол , формотерол -10-12 час)

# Классификация (продолжение)

***$\alpha_1$ -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*** – теофиллин, аминофиллин, теодур, теотард

## II Ср-ва с противовоспалительным и бронхолитическим действием

- ***Блокаторы  $LTD_4$  и  $LTE_4$  рецепторов*** – зафирлукаст (аколат), монтелукаст (сингулер)

## Классификация (продолжение)

- ***Ингибиторы 5-ЛОГ*** - zileuton

### III Устраняющие отек слизистой бронхов



- ***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

# Механизм бронходилатирующего действия адреномиметиков

- Стимуляция  $\beta_2$  R- гл. мускулатуры бронхов и ТК,  активности аденилатциклазы,  ц АМФ
- торможение поступления  $Ca^{++}$  в клетку, снижение тонуса гл. мускулатуры бронхов
- торможение выброса из ТК и БФ гистамина, серотонина, вызывающих моментальный спазм бронх. 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  $\beta$  – блокирующим д-м (тахифилаксия)



# Побочное действие адреналина

- 1. Нарушение кровоснабжения Cor
- 2 повышение давления в малом и большом кругах кровообращения
- 3 **Гипергликемия** (стимуляция гликогенолиза и гликонеогенеза)
- 4. **Задержка мочи** (стимул.  $\alpha_1$  R сфинктера мочевого пузыря)
- 5 **Синдром рикошета** – усиление бронхоспазма
- (накопление метаболита с  $\beta$ -блокирующим действием)

## Побочное д-е адреналина (продолжение)

- **6. Синдром «замыкания легких»** – расширение бронхиальных сосудов малого калибра – отек слизистой бронха
- **7. Синдром «немого легкого»** - заполнение мелких бронхов вязким трансудатом

### Показания к применению

- Анафилактический шок
- Бронхоспазм резистентный к селективным  $\beta_2$  стимуляторам

# Неселективные $\beta$ -адреномиметики (изопреналин, орципреналин)

1. М-м д-я: возбужд.  $\beta_2$  – R → стимуляция АДЦ →  
↑ синтез цАМФ → блокада входа  $\text{Ca}^{++}$  в клетки  
гладкомышечных к-к → бронхолитическое д-е.
  2. Возбужд.  $\beta_1$  – R → тахикардия, ↑ потребления  $\text{O}_2$  ;  
аритмия
- Эффекты: расшир. гл. мускулатуры дистальных  
bronхов, ↑ мукоцилиарный клиренс, ↑ 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 метоксиизопреналин ( $\beta$ -блокатор)

# 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 бромида

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 меньше чем у атропина!!**
4. Тормозят высвобождению БАВ из ТК

# Фармакокинетика и пратропия и тиотропия бромида

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 д-я 6-8 час.
3. В отличие от  $\beta_2$  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-A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>** бронхов( бронходилатация), **↑** высвобождение катехоламинов.
- блокада аденозиновых R-A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub> на ТК **↓** взаимодействие IgE с Fc R тучных клеток; **↓** нейтрофильную и эозиноф. инфильтрацию; **подавляет выделение провоспалит. ИЛ-1, ФНО;**

# 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)
- $T_{1/2}$  у **детей от 1 до 10 лет – 4 часа !!**;
- $T_{1/2}$  у **новорожденных более 60 часов!!**
- Метилксантины имеют крайне малую широту терап. 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  $\beta_2$  миметикам (в/в , растворитель NaCl)**
- Профилактика приступов бронхоспазма.**

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

- 1. Блокируют CL каналы ТК, препятствуют гиперполяризации, которая необходима для входа  $Ca^{++}$  в ТК ( ↓ высвобождение гистамина, LT, ФАТ)**
- 2. Повышают аффинитет  $\beta_2$  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. А<sub>2</sub>**
  - Синтез липомодулина ГКС увеличивают через 4-24 часа, ранние р-ции на аллерген не предотвращают, тормозят возникновение задержанной анафилактической реакции.**
- 2. предотвращают эксудацию (уменьшают отек слизистой бронхов)**
- 3. восстанавливают чувствительность  $\beta_2$ -R**
- 4. блокируют связывание IgE с Fc R ТК**

ВЫ ОШИБЛИСЬ,  
ЛЮБЕЗНЫЙ,  
Я-ДЕТСКИЙ ВРАЧ!

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

