

**Тема лекции:**  
**«Лекарственные средства,  
влияющие на органы дыхания»**

# ЛС, влияющие на органы дыхания

Группы препаратов:

1. Противокашлевые средства
2. Отхаркивающие средства
3. Стимуляторы дыхания: к ним относятся analeптики прямого и непрямого действия
4. Сурфактанты
5. Средства, применяемые для терапии бронхообструктивного синдрома, рефлекторного и смешанного действия – см. прошлые лекции

# Средства от кашля

**Кашель** – это рефлекторный акт, возникающий в ответ на раздражение верхних дыхательных путей и бронхов, с помощью которого осуществляется очищение трахеобронхиального дерева. Он возникает при возбуждении рецепторов слизистой гортани и бронхов и регулируется нейронами кашлевого центра, расположенного в продолговатом мозге.

## Кашель



Непродуктивный (сухой), терапия –  
противокашлевые средства

Продуктивный, терапия –  
отхаркивающие средства

# Противокашлевые средства

Противокашлевые препараты уменьшают интенсивность и частоту кашля и подразделяются на:

- препараты наркотического действия,
- препараты ненаркотического действия

## **Противокашлевые препараты наркотического действия**

Наиболее эффективно подавляют все виды кашля, относятся к группе агонистов опиоидных рецепторов.

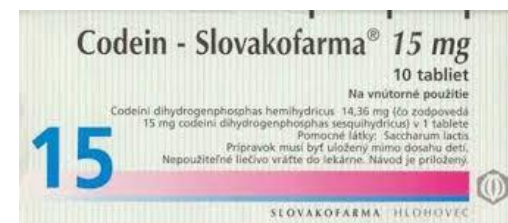
Механизм действия – возбуждение  $\mu_2$ -рецепторов кашлевого центра, обеспечивающее как противокашлевый эффект, так и основной побочный эффект – угнетение дыхания.

Абсолютное противопоказание – детский возраст до 3 лет, относительное – до 7 лет.

# Противокашлевые средства наркотического действия

**Кодеина фосфат** (Codeini phosphas, табл. по 15 мг) – наиболее часто используемый препарат, снижает интенсивность кашля, но полностью его не подавляет. Обладает слабым анальгетическим действием. В терапевтических дозах мало угнетает дыхательный центр, при систематическом длительном приеме может вызвать констипацию, привыкание и лекарственную зависимость. Входит в состав комбинированных препаратов.

**Этилморфин** более выражено угнетает кашлевой центр, чем кодеин. Используется для полного подавления кашля при заболеваниях легких, бронхитах, трахеитах, легочном кровотечении, опухоли бронхов.



# Противокашлевые средства ненаркотического действия

Подразделяются на:

- противокашлевые препараты центрального действия;
- противокашлевые препараты периферического действия.

## Противокашлевые препараты центрального действия

Менее эффективны, чем наркотические, но не угнетают дыхательный центр.

**Глауцин** (*Glaucini hydrochloridum*, табл. по 10 и 40 мг) – препарат растительного происхождения, содержится в микстуре «Бронхолитин»;

**окселадина цитрат** (тусупрекс), **бутамират** (синекод) – синтетические препараты.

Переносятся хорошо, возможные побочные эффекты – тошнота, рвота.



# Противокашлевые средства ненаркотического действия

**Противокашлевые препараты периферического действия**

**Преноксдиазина гидрохлорид** (Prenoxdiazini hydrochloridum, табл. по 100 мг) подавляет кашлевой рефлекс за счет следующих механизмов:

- местного анестезирующего действия, которое уменьшает раздражимость периферических рецепторов дыхательных путей,
- бронхорасширяющего действия, благодаря чему происходит подавление рецепторов растяжения, принимающих участие в кашлевом рефлексе,
- не значительно блокирует дыхательный центр.



# Отхаркивающие средства

Это препараты, способствующие удалению из дыхательных путей мокроты (слизи, секретиромой бронхиальными железами) с целью препятствовать бронхообструкции.

Подразделяются на:

- препараты, стимулирующие секрецию бронхиальных желез - мукосекретики:

а) рефлекторного действия,

б) прямого действия;

- муколитические средства



# Мукосекретики

## Препараты рефлекторного действия

При приеме внутрь оказывают раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно повышают активность мерцательного эпителия дыхательных путей, стимулируют сокращения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению.

Препараты: трава термопсиса, сироп корня солодки, пертуссин, терпингидрат (Terpinum hydratum табл. по 250 и 500 мг). В больших дозах могут вызвать рвоту.



*термопсис*



*чабрец*



*солодка*



# Мукосекретики

**Препараты прямого действия – калия йодид, натрия гидрокарбонат:**

- при приеме внутрь выделяются слизистой оболочкой дыхательных путей, взаимодействуют с бокаловидными клетками бронхов, усиливая отделение жидкой мокроты;
- повышают двигательную активность мерцательного эпителия.

Препараты применяются внутрь и ингаляционно.

# Муколитики

Это препараты, которые непосредственно действуют на мокроту, вызывая ее деполимеризацию, таким образом разжижая ее.

**Ацетилцистеин** (Acetylcysteinum, табл. шипучие по 200 и 600 мг, гранулы для приготовления раствора по 100 и 200 мг) – производное аминокислоты цистеина, благодаря наличию сульфгидрильных групп способствует разрыву дисульфидных связей протеогликанов, вызывая их деполимеризацию и снижение вязкости мокроты. Противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, склонности к легочным кровотечениям, заболеваниям печени, почек, дисфункции надпочечников, при беременности и лактации.

Уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклина, усиливает эффекты нитроглицерина.



# Муколитики

**Бромгексин** (Bromhexinum, табл. по 8 и 16 мг, драже по 4, 8 и 16 мг; р-р для приема внутрь и ингаляций, содержащий 2 мг в 1 мл) оказывает муколитическое и отхаркивающее действие, стимулирует образование эндогенного сурфактанта – поверхностно-активного вещества, которое синтезируется в альвеолярных клетках и в виде тонкого слоя выстилает внутреннюю поверхность легких.

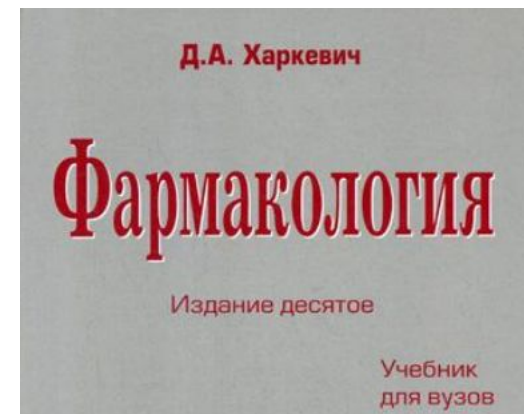
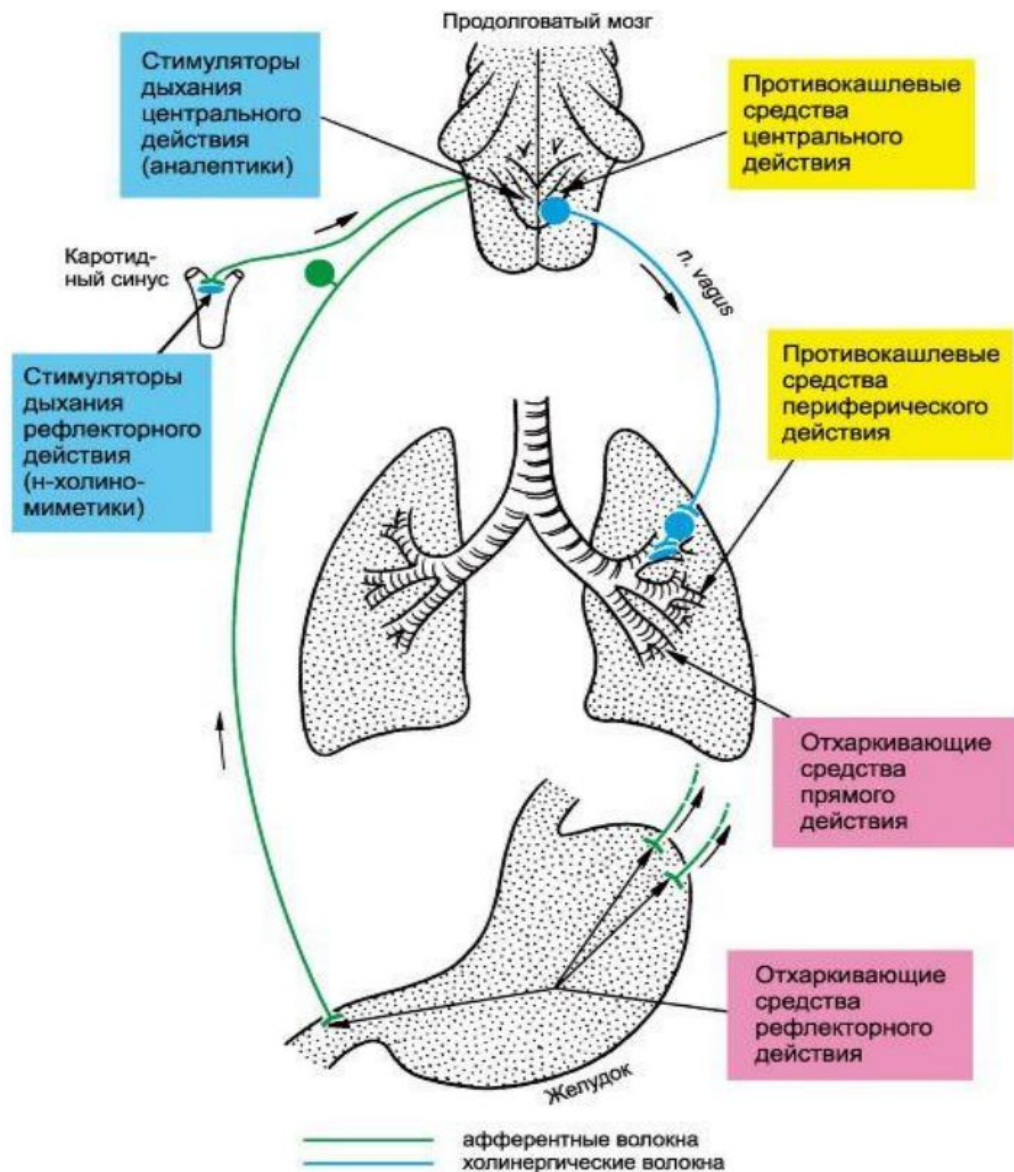


**Амброксол** (Ambroxolum, табл. по 30 мг; сироп, содержащий амброксола 15 мг в 5 мл и 30 мг в 5 мл) – активный метаболит бромгексина. Может быть использован для стимуляции синтеза сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных и новорожденных детей.

В качестве муколитиков могут использоваться ферментные препараты, разрывающие пептидные связи в белковых молекулах – рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза (пульмозим), трипсин, химотрипсин.



# Основная направленность действия аналептиков, противокашлевых и отхаркивающих средств



# Сурфактанты

Это поверхностно-активные вещества, заменяющие (временно) природный сурфактант при нарушениях его образования.

Назначаются при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных и новорожденных детей.

Препараты: **курсульф, экзоссульф**

# **Средства, применяемые для терапии бронхообструктивного синдрома**

# Бронхообструктивный синдром (БОС)

Это комплекс симптомов, обусловленных сужением просвета бронхов, нарушением бронхолегочной проходимости, повышением объема и изменением качества бронхиального секрета. Жалобы пациента: экспираторная одышка, кашель, стеснение в груди, свистящее дыхание.

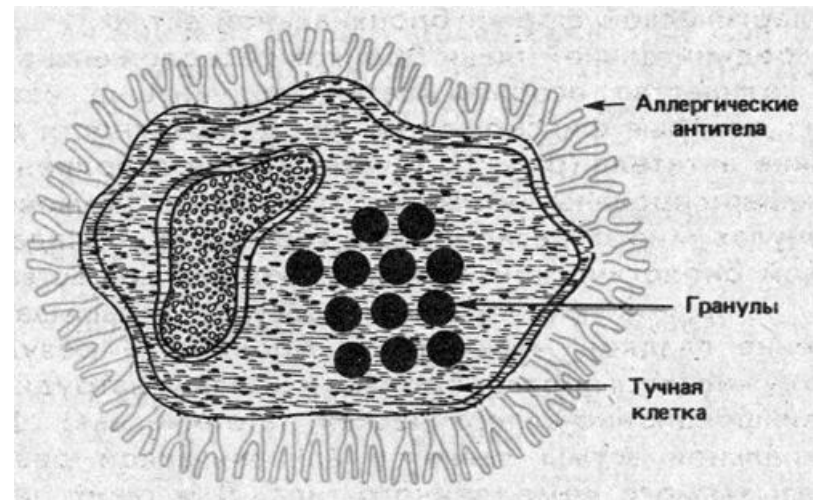
БОС является основным синдромом **бронхиальной астмы** – хронического воспалительного заболевания инфекционно-аллергической природы.



# Бронхиальная астма (БА):

Выделяют:

1) **Инфекционно-аллергическая БА** – связана с сенситизацией организма бактериальными аллергенами. В основе патогенеза – аллергическая реакция замедленного типа, за развитие которой отвечают Т-лимфоциты. При взаимодействии антигенов (АГ) с Т-лимфоцитами образуют сенилибилизованную форму – клетки-киллеры, которые накапливаются в слизистой оболочке в течение 12-36 ч, поэтому в течение этого времени развивается цитотоксичное действие тучных клеток (2 % клеток массы альвеолярной ткани) и выделение из них медиаторов воспаления (простагландины, серотонин, гистамин и др.), которые провоцируют развитие бронхоспазма, отек бронхов, образование воспалительных инфильтратов и др.



# Бронхиальная астма (БА)

2) Неинфекционная аллергическая (атопическая) БА – является аллергическим заболеванием и вызывается неспецифическими аллергенами. Развитие приступа происходит по типу аллергической реакции немедленного типа: АГ взаимодействует с иммунокомпетентными клетками, в результате сенсibilизированные В-лимфоциты – плазматические клетки, интенсивно образующие реактивные антитела – Ig. При повторном попадании АГ в организм активизируется продукция Ig. IgE взаимодействует с тучными клетками, которые в результате выделяют медиаторы аллергии немедленного типа, вызывающих бронхоконстрикцию, повышение проницаемости сосудов, отек слизистой оболочки, образование вязкого бронхиального секрета и в стенках бронхиол воспалительного инфильтрата.



*Схема строения В-лимфоцита с IgE на поверхности*

# Средства терапии БОС

## I. Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием – средства базисной терапии:

- 1) препараты глюкокортикоидов,
- 2) стабилизаторы мембран тучных клеток,
- 3) средства с антилейкотриеновым действием:
  - ингибиторы 5-липоксигеназы,
  - блокаторы лейкотриеновых рецепторов,
- 4) антигистаминовые препараты

## II. Бронхолитические средства – препараты симптоматической терапии:

- 1) стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов,
- 2) М-холинолитики,
- 3) спазмолитики миотропного действия

# Средства базисной терапии БОС

- 1. Глюкокортикоиды** используются в качестве заместительной и патогенетической терапии, т.к. влияют почти на все звенья БОС:
- подавляют продукцию медиаторов воспаления благодаря ингибированию фосфолипазы  $A_2$ ,
  - препятствуют миграции эозинофилов и нейтрофилов в очаг воспаления,
  - снижают проницаемость сосудов бронхов, расположенных в очаге воспаления,
  - снижают гиперреактивность бронхов,
  - повышают количество  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов,
  - повышают концентрацию цАМФ в гладкомышечных клетках бронхов, в результате снижается секреция бронхиальных желез и происходит стабилизация мембран тучных клеток,
  - нормализуют соотношение  $A_1$  и  $A_2$ -пуриnergических рецепторов мембран гладкомышечных клеток бронхов.

# Каскад арахидоновой кислоты



# Средства базисной терапии БОС

## 1. Глюкокортикоиды

Для терапии БОС используются препараты системного (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) и несистемного, ингаляционного (беклометазон, будесонид, флютиказон), действия.

Более подробно препараты будут рассмотрены в курсе след. лекций.

# Средства базисной терапии БОС

**2. Стабилизаторы мембран тучных клеток** используются для профилактики приступов БА:

- обладают тропностью к тучным клеткам бронхиального дерева,
- блокируют вход  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь тучных клеток, что приводит к торможению выделения гистамина и др. медиаторов воспалительной реакции;

- повышают чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов,
- повышают концентрацию цАМФ в гладкомышечных клетках бронхов,

- снижают действие блуждающего нерва на бронхи.

**Кромоглициевая кислота** (*Acidum cromoglycicum*, 2 % спрей для ингаляций; порошок для ингаляций в капс. по 20 мг): стойкий эффект развивается к 1 месяцу приема препарата – ингаляции делают 4 раза в сутки. Побочное действие: жжение и першение в горле, кашель, кратковременный бронхоспазм.



# Средства базисной терапии БОС

## 2. Стабилизаторы мембран тучных клеток

**Кетотифен** (Ketotifenum, табл. по 1 мг)

обладает способностью блокировать  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, поэтому у него более выражены противоаллергические свойства.

Принимают по 1 табл. 2 раза в сутки. Побочное действие: седативный эффект, замедление психомоторных реакций, сонливость, сухость во рту, тромбоцитопения.





# Средства базисной терапии БОС

## 3. Средства с антилейкотриеновым действием:

### а) ингибитор 5-липоксигеназы – зилеутон

Применяется для профилактики приступов бронхоспазма при бронхиальной астме и профилактике бронхоспазма, вызванного применением НПВС, т.к. неселективные НПВС могут спровоцировать бронхоспазм из-за «субстратного шунтирования» арахидоновой кислоты – накапливающаяся при угнетении ЦОГ арахидоновая кислота расходуется на биосинтез лейкотриенов, которые и вызывают бронхоспазм.

Побочные эффекты: миалгия, диспепсия, лихорадка, головокружение.

# Средства базисной терапии БОС

## 3. Средства с антилейкотриеновым действием:

### б) блокаторы лейкотриеновых рецепторов

**Зафирлукаст** (Zafirlukastum, табл. по 10 и 20 мг)

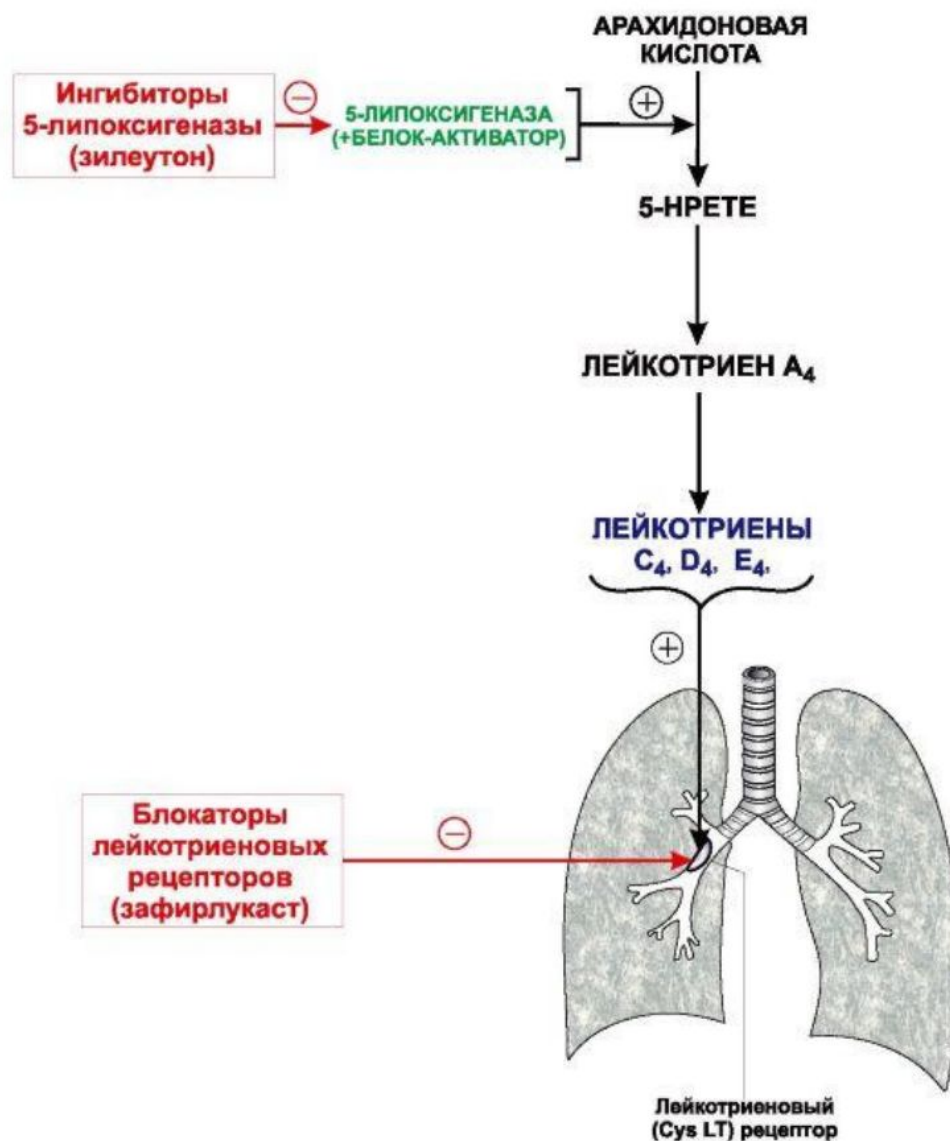


Устраняет бронхоспазм, вызываемый лейкотриенами, оказывает противовоспалительное действие, уменьшая проницаемость сосудов, экссудацию и отек слизистой оболочки бронхов.

Применяют 2 раза в сутки, до еды для профилактики приступов бронхиальной астмы и при аллергическом рините. Ингибирует микросомальные ферменты печени. Побочные эффекты: диспепсия, фарингит, бронхит, головная боль.

**Монтелукаст**, в отличие от зафирлукаста, не угнетает ферменты печени.

# Действие препаратов на лейкотриеновую систему



# Средства базисной терапии БОС

## 4. Антигистаминовые препараты

Гистамин (90 % содержится в тучных клетках, 10 % - в базофилах) высвобождается из тучных клеток и базофилов при разных патологических состояниях, в том числе при аллергических реакциях. Взаимодействие гистамина с  $H_1$ -гистаминовыми рецепторами приводит к сокращению гладких мышц бронхов, развитию отеков, ухудшению кровоснабжения органов и тканей, развивается чувство жжения, зуд, боль.

Эти препараты применяют в комплексной терапии бронхиальной астмы.

# Средства базисной терапии БОС

## 4. Антигистаминовые препараты, поколения:

1 поколение – время действия препаратов 6-12 ч: проникающие через ГЭБ препараты (димедрол, пипольфен, супрастин, фенистил) и не проникающие через ГЭБ (диазолин, фенкарол)\*;

2 поколение – время действия препаратов 12-24 ч, слабо проникают через ГЭБ: клемастин (тавегил), акривастин (семпрекс), терфенадин (гистадин);

3 поколение – время действия препаратов не менее 24 ч, не проникают через ГЭБ: цетиризин (зиртек), лоратадин (кларитин), эбастин (кестин)

\* - даны

торговые

названия

\*\* - по

некоторым

классификациям

препараты 2 и 3

# Бронхолитические средства

Тонус бронхов зависит от многих причин, но в целом он сводится к соотношению «регуляторов» тонуса гладких мышц – цАМФ и цГМФ. Если в гладких мышцах преобладает цГМФ, то они находятся в состоянии сокращения, цАМФ – они расслаблены.

## 1. стимуляторы $\beta_2$ -адренорецепторов

Повышают в клетках уровень цАМФ, что снижает в них уровень  $Ca^{2+}$  и вызывает:

- бронходилатацию – расслабление гладких мышц бронхов,
- угнетение дегрануляции тучных клеток,
- повышение функции клеток мерцательного эпителия бронхов: ускорение эвакуации мокроты

Препараты применяются ингаляционно.

# Бронхолитические средства

1. стимуляторы  $\beta_2$ -адренорецепторов могут быть:

- неселективными агонистами  $\beta$ -адренорецепторов, т.е. действовать на  $\beta_1$ - и на  $\beta_2$ - подтипы рецепторов: **орципреналин**. Они обладают следующими побочными эффектами: тахикардия, аритмия, тремор, беспокойство, гипергликемия.
- селективными агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов, вызывающими менее выраженные побочные эффекты:

**Сальбутамол** (Salbutamol, аэрозоль дозированный, содержащий 90 и 200 доз по 100 мкг), **фенотерол** (Fenoterolum, аэрозоль дозированный, содержащий 300 доз по 200 мкг)

Действуют 4-6 ч., латентный период – 2-5 мин, максимум эффекта – через 40-60 мин. Используются для профилактики и купирования бронхоспазма.

Следует делать не более 3-4 ингаляций в день, т.к. может быть синдром «рикошета» - бронхоспазм, за счет образования активных метаболитов, обладающих  $\beta_2$ -блокирующим действием.



# Бронхолитические средства

## 1. стимуляторы $\beta_2$ -адренорецепторов

**Сальметерол** (Salmeterolum, аэрозоль дозированный, содержащий 120 доз по 25 мкг), **формотерол** (Formoterolum, порошок для ингаляций, 60 доз по 4,5 мг; 120 доз по 12 мкг) действуют продолжительно (около 12 ч), поэтому применяются в основном для профилактики бронхоспазма.





# Бронхолитические средства

## 2. М-холинолитики

При БОС повышается активность парасимпатической нервной системы с увеличением количества М-холинорецепторов в бронхах, что приводит к увеличению тонуса бронхиального дерева и активности тучных клеток с последующей их дегрануляцией и выбросом медиаторов воспаления, что приводит к гиперреактивности бронхиального дерева, сопровождающейся бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки бронхиол и усилением секреции мокроты.

М-холинолитики блокируют М-холинорецепторы, снижают концентрацию цГМФ в гладкомышечных клетках, вследствие чего расширяются крупные и средние бронхиолы, снижают секрецию бронхиальных желез и тонус блуждающего нерва на дыхательные пути.

# Бронхолитические средства

## 2. М-холинолитики

**Ипратропия бромид** (*Ipratropii bromidum*, дозированный аэрозоль для ингаляций, содержащий 200 доз (в 1 дозе — 20 мкг действующего вещества) по 10 мл во флаконе) является четвертичным аммониевым основанием, поэтому практически не проникает через мембраны. Латентный период – 30 мин, максимум эффекта – через 30-180 мин. Побочное действие: сухость во рту, чувство першения.

Его комбинируют с  $\beta_2$ -адреномиметиками для усиления эффекта: беродуал содержит ипратропия бромид и фенотерол



# Бронхолитические средства

## 3. Спазмолитики миотропного действия – метилксантины

У пациентов с БОС в бронхах увеличено количество  $A_1$ -пуриnergических рецепторов, стимуляция которых вызывает спазм бронхов, и снижено количество  $A_2$ -рецепторов, стимуляция которых ведет к расслаблению бронхов.



**Аминофиллин** (Aminophyllinum, табл. по 150 мг, 2 % р-р в амп. по 5 мл) снижает активность  $A_1$ -пуриnergических рецепторов, блокирует фосфодиэстеразу и увеличивает цАМФ, в результате чего уменьшает секрецию бронхиальных желез, стабилизирует мембраны тучных клеток. Кроме того, снижает давление, расширяет коронарные сосуды, улучшает вентиляцию легких, повышает силу и ЧСС, повышает потребность сердца в кислороде.

Вследствие малой широты терапевтического действия проявляет выраженные побочные эффекты: головная боль, головокружение, аритмии, нарушения сна, тремор конечностей, бред, галлюцинации, судороги, рвота, возможно развитие сердечной недостаточности

# Бронхолитические средства: основная направленность

