

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 аналептики 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.

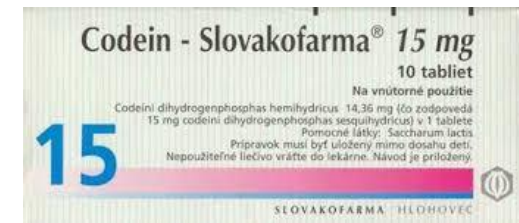
Механизм действия – возбуждение μ_2 -рецепторов кашлевого центра, обеспечивающее как противокашлевый эффект, так и основной побочный эффект – угнетение дыхания.

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.

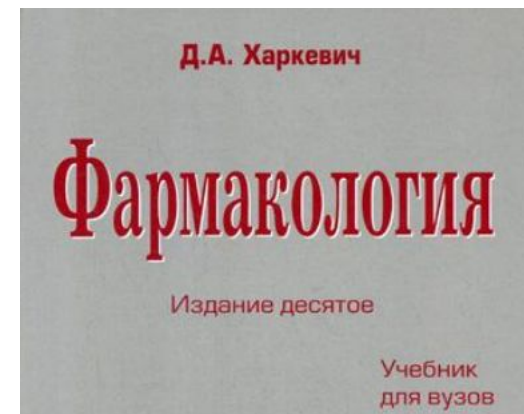
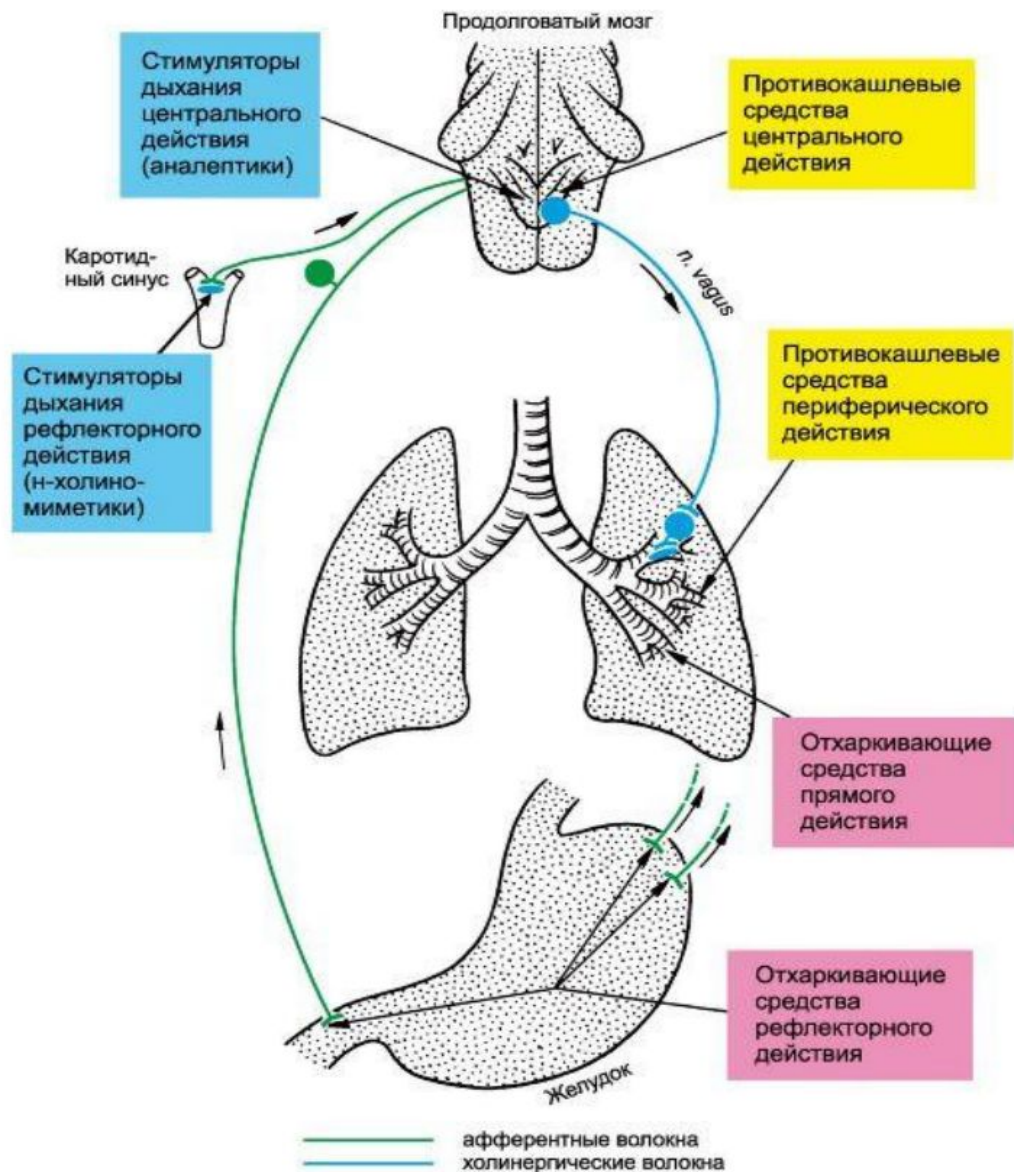


Амброксол (Ambroxolum, табл. по 30 мг; сироп, содержащий амброксола 15 мг в 5 мл и 30 мг в 5 мл) – активный метаболит бромгексина. Может быть использован для стимуляции синтеза сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных и новорожденных детей.

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, экзосульф**

Средства, применяемые для терапии бронхообструктивного синдрома

Бронхообструктивный синдром (БОС)

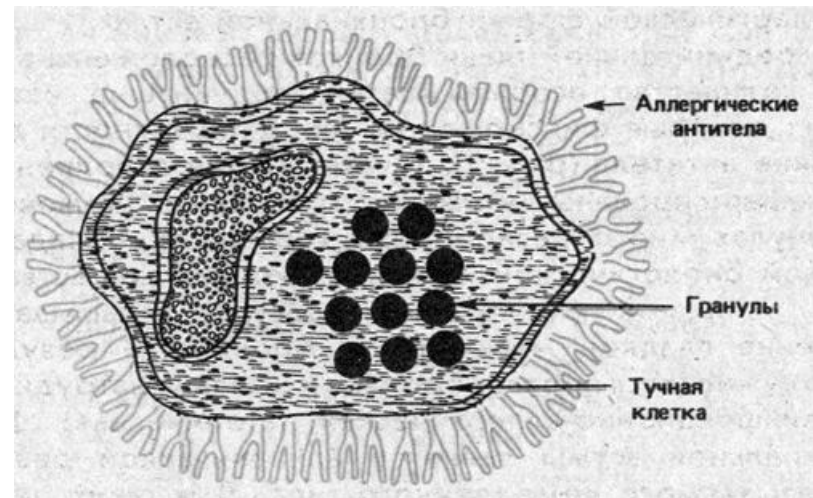
Это комплекс симптомов, обусловленных сужением просвета бронхов, нарушением бронхолегочной проходимости, повышением объема и изменением качества бронхиального секрета. Жалобы пациента: экспираторная одышка, кашель, стеснение в груди, свистящее дыхание.

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-липооксигеназы,
 - блокаторы лейкотриеновых рецепторов,
- 4) антигистаминовые препараты

II. Бронхолитические средства – препараты симптоматической терапии:

- 1) стимуляторы β_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 β_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 Ca^{2+} внутрь тучных клеток, что приводит к торможению выделения гистамина и др. медиаторов воспалительной реакции;

- повышают чувствительность β_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)

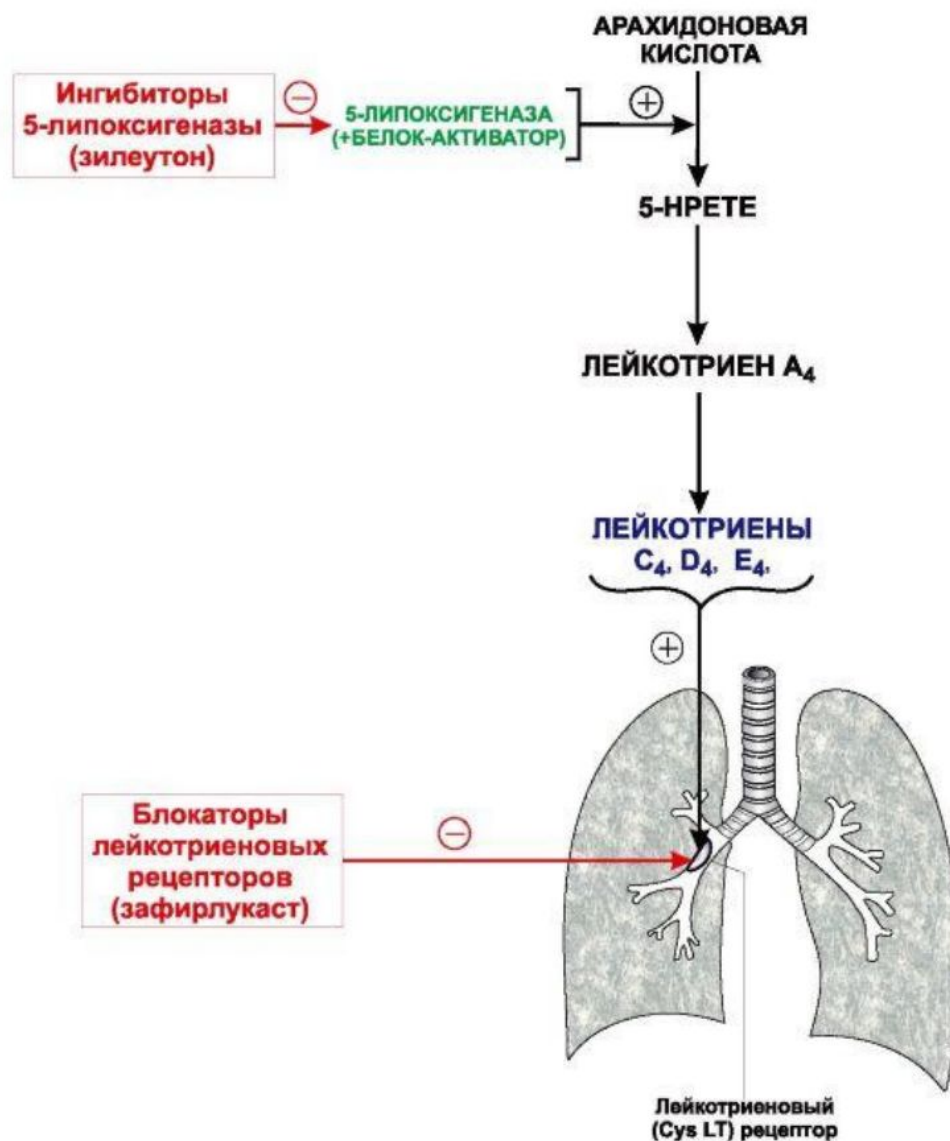


Устраняет бронхоспазм, вызываемый лейкотриенами, оказывает противовоспалительное действие, уменьшая проницаемость сосудов, экссудацию и отек слизистой оболочки бронхов.

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 β_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 β_2 -адренорецепторов могут быть:

- неселективными агонистами β -адренорецепторов, т.е. действовать на β_1 - и на β_2 - подтипы рецепторов: **орципреналин**. Они обладают следующими побочными эффектами: тахикардия, аритмия, тремор, беспокойство, гипергликемия.
- селективными агонистами β_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 β_2 -блокирующим действием.



Бронхолитические средства

1. стимуляторы β_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 β_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

