

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Лектор: Доц. Гасанова Долорес Ахадовна.

Выделяют следующие группы лекарственных средств:

стимуляторы дыхания, противокашлевые средства, отхаркивающие средства, бронхолитические средства, препараты сурфактантов

Нервная регуляция органов дыхания

Центры, регулирующие функции системы органов дыхания, — дыхательный центр, центр кашлевого рефлекса и ядро блуждающего нерва.

Эфферентная иннервация поперечнополосатых дыхательных мышц (диафрагма и межреберные мышцы) осуществляется соматической нервной системой по двигательным нервам через холинорецепторы, расположенные на мышечных волокнах.

Гладкие мышцы бронхов и бронхиальных желез получают парасимпатическую эфферентную иннервацию из центра блуждающего нерва через МЗ-холинорецепторы. Также на гладких мышцах бронхов расположены β_2 -адренорецепторы имеют вне-синаптическую локализацию и стимулируются циркулирующим в крови адреналином.

Секреторные клетки слизистой оболочки дыхательных путей имеют симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Регуляция тонуса сосудов бронхов осуществляется симпатическими волокнами через α_1 - и β_2 -рецепторы гладкомышечных клеток сосудов.

Афферентные импульсы от органов дыхания поступают в ЦНС по чувствительным волокнам блуждающего и языкоглоточного нервов.

Основные показания к применению ЛС, влияющих на функции органов дыхания:

- угнетение дыхания (применяют стимуляторы дыхания и антагонисты средств, угнетающих дыхание)
- кашель (применяют отхаркивающие и противокашлевые средства)
- бронхиальная астма (применяют бронхолитики, средства с противовоспалительным и противоаллергическим действиями)
- дыхательная недостаточность и дистресс-синдром (применяют препараты сурфактантов).

Кашель — защитный рефлекс, возникающий в ответ на раздражение слизистой оболочки дыхательных путей. При кашле из дыхательных путей удаляется раздражающий агент. Противокашлевые средства, действуя на разные звенья кашлевого рефлекса, уменьшают частоту и интенсивность кашля.

Кашлевой рефлекс инициируется с чувствительных рецепторов слизистой оболочки бронхов и верхних дыхательных путей. **Афферентная импульсация** поступает в продолговатый мозг. Увеличение афферентации приводит к стимуляции центра кашлевого рефлекса. **Эфферентная**

импульсация от центра кашлевого рефлекса достигает дыхательных мышц (межреберных и диафрагмы) по соматическим двигательным волокнам и вызывает их сокращения, проявляющиеся форсированными выдохами.

КАШЕЛЬ: Взрывной выдох, рефлекторный акт, обычно вызванный раздражением дыхательных путей при воспалительном процессе патологическими продуктами.

КАШЕЛЬ сухой, непродуктивный: В первые дни острого воспалительного заболевания дыхательных путей; Раздражение дыхательных путей токсическими летучими веществами.

КАШЕЛЬ продуктивный, с мокротой: на 3 сутки течения острого респираторного заболевания; при хронических бронхитах; при бронхообструктивном синдроме.

По механизму действия ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА делятся:

Центрального действия;

Периферического действия

Противокашлевые средства центрального действия:

— *средства с наркотическим действием — кодеин, этилморфин;*

Механизм противокашлевого действия кодеина и этилморфина обусловлен снижением возбудимости центра кашлевого рефлекса и дыхательного центра за счет стимуляции опиоидных рецепторов в продолговатом мозге. Приводит к развитию эйфории и, как следствие, развитию лекарственной зависимости. Отпуск кодеина и этилморфина регламентирован.

— *ненаркотические средства — глауцин, окселадин* (непосредственно угнетают центр кашлевого рефлекса. При этом они не активируют опиоидергическую систему мозга и не вызывают лекарственную зависимость, в меньшей степени угнетают дыхание.)

Противокашлевые средства периферического действия:

Преноксдиазин

Это лекарственное средство, направленные на подавление сухого тяжелого кашля.

Противокашлевые средства центрального действия влияют угнетающе на кашлевой центр в ЦНС.

Препараты периферического действия — снижают чувствительность слизистых дыхательных путей (местноанестезирующее действие)

Препараты центрального действия

Кодеин (Codeini phosphas) Форма выпуска: таблетки 0,015 гр. «Таблетки от кашля», «Терпинкод».

Эффекты: противокашлевой, анальгезирующий, седативный. Применять не более 5 дней, вызывает зависимость.

Показание к применению: сухой тяжелый кашель, пневмонии, бронхиты.

Побочные : зависимость, запоры, тошнота, привыкание, угнетение дыхания.

Противопоказание: беременность, лактация, повышенная чувствительность, кашель с мокротой, дети до 3-х лет, наркоманы, дыхательная недостаточность.

Кодеин — алкалоид опия, по структуре метилморфин, обладает выраженным противокашлевым, а также анальгезирующим действиями.

Выпускают в виде основания и в виде кодеина фосфата. Применяют в составе комбинированных препаратов: таблетки «Коделак», таблетки «Терпинкод» (кодеин и отхаркивающие средства: натрия гидрокарбонат и терпингидрат), входит в состав микстуры Бехтерева (настой травы горичвета, натрия бромид и кодеин) и др.

В терапевтических дозах кодеин практически не угнетает дыхательный центр либо это действие мало выражено. При систематическом применении препарат может вызвать констипацию. При длительном использовании кодеина развиваются привыкание и лекарственная зависимость.

Этилморфин (дионин) получают полусинтетическим путем из морфина. Этилморфин действует подобно кодеину, оказывает выраженное угнетающее влияние на кашлевой центр. Препарат применяют внутрь в случае сухого изнуряющего непродуктивного кашля при плеврите, бронхите, трахеите.

Глауцин (глауент) — препарат растительного происхождения (алкалоид мачка желтого), блокирует центральные звенья кашлевого рефлекса. Хорошо всасывается при приеме внутрь, эффект возникает через 30 мин и длится около 8 ч. Среди побочных эффектов возможны гипотензия, головокружение и тошнота.

Окселадин (тусупрекс) — синтетический препарат. Блокирует центральные звенья кашлевого рефлекса. Быстро и полно всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация в крови достигается через 4–6 ч после приема. По свойствам близок к глауцину.

Преноксидиазин (либексин) относят к противокашлевым средствам периферического действия (см. рис. 17.1). Оказывает местноанестезирующее действие на слизистую оболочку бронхов, препятствуя возникновению кашлевого рефлекса. Препарат практически не влияет на ЦНС, обладает бронхолитическим и противовоспалительным действиями. Применяют внутрь, противокашлевой эффект продолжается 3–4 ч. В качестве побочных эффектов может вызывать онемение языка, сухость ротовой полости, диарею.

Ненаркотический противокашлевой препарат:

Бутамирам (Butamirat)- синекод

Форма выпуска: 1)таблетки, драже по 50 мг. 2).капли от кашля (взрослым с весом 40-50 кг – 25 капель внутрь; 50-70 кг – 30 капель.

Эффекты: противокашлевой, умеренный бронхолитический

Показание к применению: сухой затяжной кашель, бронхоскопия.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, диспепсические расстройства, головокружение, аллергические реакции.

Противопоказание: I трим. беременности, лактация, капли детям до 2-х месяцев.

Периферического действия:

Либексин (преноксидиазин)

Форма выпуска: 1).таблетки по 0,1гр. Взрослым внутрь 2-4 раза в день. Для детей разовая доза по 1/2--1/4 табл. 2). комбинированные суспензии, сиропы.

Эффекты: противокашлевой, местно анестезирующее.

Показание к применению: сухой кашель, ОРЗ.

Побочные эффекты: онемение, сухость слизистых верхних дыхат.путей, тошнота, аллергические реакции.

Противопоказание: повышенная чувств., осторожно при беременности, кашель с мокротой.

Фарингопилс (Pharyngopils)

Форма выпуска: 1) таблетки-карамели, драже (со вкусом лимона или апельсина). Рассасывают во рту каждые 2-3 часа

Эффекты: местноанестезирующее, противокашлевой, антисептический, противовоспалительный.

Показание: уменьшает чувство раздражения, першение, сухость в горле, ларингит, фарингит, ОРЗ.

Побочные эффекты: аллергические реакции, диспепсические реакции.

Противопоказание: повышенная чувствительность, детям до 6 лет.

Отхаркивающие средства

Это группа лекарственных средств, облегчающих выведение мокроты усилением секреции бронхиальных желёз или разжижением секрета, а также усилением сокращений мускулатуры бронхов, повышение активности мерцательного эпителия, выстилающего бронхи--способствует продвижению мокроты из нижних отделов в верхние.

Делятся по механизму действия: с рефлекторным действием, резорбтивным и смешанным действием.

облегчают отделение секрета бронхиальных желез и назначается при кашле с трудноотделяемой мокротой. Интенсивность отделения мокроты зависит от ее реологических свойств — вязкости и адгезивности, от объема секреции бронхиальных желез, от функции мерцательного эпителия.

муколитические средства — препараты, уменьшающие вязкость и адгезивность мокроты за счет деполимеризации ее молекул

Препараты: Ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, бромгексин и ряд ферментных препаратов — трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.

секретомоторные средства — препараты, увеличивающие секрецию мокроты, что делает ее менее вязкой, и стимулирующие подвижность мерцательного эпителия

Препараты: Настой Термопсиса, Ипекакуаны. Корень солодки, алтея, истода, т ерпингидрат, калия йодид и натрия гидрокарбонат

Секретомоторные с рефлекторным действием и их механизм действия:

Препараты раздражают рецепторы желудка при приеме внутрь, в результате импульс передается к ядрам блуждающего нерва, а от них через эфферентные волокна к гладкой мускулатуре. В результате наступает отхаркивающий эффект.

Такой механизм действия у лекарственных растений: Корень Солодки, Алтея, Термопсиса

Грудные сборы из лекарственных растений:

В сборы входят листья мать-и мачехи, побеги багульника, трава фиалки, корни алтея, трава душицы, листья мяты, корни солодки и другое ЛР.

Заваривают как чай по 1 столовой ложке на стакан воды.

Принимают после еды 4 раза в день.

Отхаркивающие средства с резорбтивным действием:

Калия и натрия йодид;

Натрия гидрокарбонат;

Хлорид аммония.

Применяют в виде 1-2% раствора внутрь (также ингаляционно 1-2% раствор натрия гидрокарбоната). после всасывания в кровь попадают в бронхиальные железы, стимулируют работу бронхов, щелочные соли разжижают мокроту. Все отхаркивающие средства необходимо употреблять с достаточным количеством жидкости внутрь.

Муколитические средства

Влияют на мокроту, разжижая ее путем изменения физических и химических свойств, расщепляя звенья мокроты. Уменьшается адгезивность(склеивание) мокроты, что приводит к более легкому скольжению и выведению мокроты по бронхиальным путям и ускоряется мукоцилиарный транспорт.

Бромгексин (Bromhexinum):

Форма выпуска: таблетки и драже по 4-8-12 мг. Употреблять больше жидкости.

Эффекты: муколитический, противомикробный, небольшой отхаркивающий эффект.

Показание к применению: кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой.

Побочные эффекты: аллергические реакции, диспепсические расстройства.

Противопоказание: повышенная чувствительность, нельзя с кодеином, гидрокарбонатом натрия.

Ацетилцистеин: — эффективный муколитический препарат, производное аминокислоты цистеина, от которой отличается тем, что один водород аминогруппы замещен остатком уксусной кислоты (N-ацетил-L-цистеин).

Механизмы действия препарата:

- содержит в структуре сульфгидрильные группы, которые разрывают дисульфидные связи протеогликанов мокроты, вызывая их деполимеризацию, что приводит к снижению вязкости и адгезивности мокроты
- стимулирует секрецию мукозных клеток, секрет которых лизирует фибрин, что также способствует разжижению мокроты
- увеличивает объем секреции мокроты, что приводит к уменьшению вязкости и облегчает ее отделение
- подавляет образование свободных радикалов, уменьшая воспалительную реакцию в бронхах, уменьшая воспалительную реакцию в бронхах
- стимулирует образование глутатиона, в связи с чем обладает детоксицирующим действием
-

Амбросан (Ambrosan)

- Форма выпуска: 1).таблетки 30мг и сироп по 100мл. Внутрь во время и после еды 3 раза в день.
- Эффекты: отхаркивающий, муколитический, бронхолитический.
- Показание к применению: вязкая мокрота, муковисцидоз.
- Побочные эффекты: диспепс.расстройства, аллергич.реакции.
- Противопоказания: язвенная болезнь желудка и 12-перст. кишки, беременность 1 триместр, лактация.

Стимуляторы дыхания

Стимуляторы дыхания — группа ЛС, применяемых при угнетении дыхания.

По механизму действия выделяют 3 группы стимуляторов дыхания:

- **центрального действия** — бемеGRID, кофеин (Аналептические средства);
- **рефлекторного действия** — лобелин, цитизин (Холиномиметики);
- **смешанного типа действия** — никетамид (кордиамин), карбоген (смесь 5-7% углекислого газа и 93-95% кислорода) (Аналептические средства).

Стимуляторы дыхания центрального типа действия:

уменьшают угнетающее действие на дыхательный центр снотворных средств, средств для наркоза. Вводят внутривенно или внутримышечно.

Применяют:

при легких степенях отравления снотворными средствами наркотического действия для ускорения выведения из наркоза в послеоперационном периоде.

Противопоказаны:

при тяжелых отравлениях веществами, угнетающими дыхательный центр

Стимуляторы дыхания рефлекторного действия:

Активируют Н-холинорецепторы каротидных клубочков, усиливают афферентную импульсацию, поступающую в продолговатый мозг к дыхательному центру, и повышают его активность. Вводят внутривенно.

Применяют:

При асфиксии новорожденных, отравлении угарным газом

Стимуляторы дыхания смешанного типа действия:

кроме непосредственного влияния на дыхательный центр оказывает стимулирующее воздействие на хеморецепторы каротидных клубочков

Стимуляторы дыхания применяют нечасто. При гипоксических состояниях обычно используют вспомогательную или искусственную вентиляцию легких.

Нарушение дыхания может быть обусловлено передозировкой препаратов, угнетающих функции ЦНС (опиоидных анальгетиков и агонистов бензодиазепиновых рецепторов).

При **отравлении опиоидными (наркотическими) анальгетиками** угнетение дыхания — это результат угнетения дыхательного центра за счет стимуляции μ -опиоидных рецепторов нейронов этого центра. В таком случае для восстановления дыхания применяют специфические антагонисты μ -опиоидных рецепторов: налоксон (вводят внутривенно, действует до 1 ч) и налтрексон (можно принимать внутрь, действует до 36 ч).

В случае **отравления бензодиазепинами** для восстановления дыхания применяют антагонист бензодиазепиновых рецепторов — флумазенил (анексат). Он эффективен также при передозировке золпидема (небензодиазепиновый агонист бензодиазепиновых рецепторов). Препарат вводят внутривенно капельно.

Препарат вводят внутрь (шипучие таблетки, гранулы для приготовления раствора), парентерально (внутримышечно и внутривенно), интратрахеально (в виде медленной инстилляции) и ингаляционно. При применении внутрь быстро и полно абсорбируется, однако биодоступность не превышает 10%, поскольку при первом же прохождении через печень дезацетилируется, превращаясь в цистеин. Латентный период составляет 30–90 мин, продолжительность действия — 2–4 ч.

Применение:

в качестве муколитика при воспалительных заболеваниях органов дыхания (хронические бронхиты и трахеобронхиты, пневмония и др.), а также при бронхиальной астме и хронических обструктивных болезнях легких.

как поставщик глутатиона применяют при передозировке парацетамола (ацетаминофена) с целью профилактики гепатотоксического действия последнего.

Препарат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможны тошнота, рвота, шум в ушах, крапивница. Осторожность следует соблюдать при применении препарата у больных бронхиальной астмой (при внутривенном введении возможен бронхоспазм). Ацетилцистеин **противопоказан** при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, склонности к легочным кровотечениям, заболеваниях печени, почек, дисфункции надпочечников, при беременности, лактации. Смешивание растворов ацетилцистеина с растворами антибиотиков и протеолитических ферментов нежелательно во избежание инактивации препарата. Препарат несовместим с некоторыми материалами (железо, медь, резина), при контакте с которыми образует сульфиды с характерным запахом. Препарат уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклина, усиливает эффект нитроглицерина (интервал между приемами должен быть не менее 2 ч).

Карбоцистеин (мукодин, мукосол) по структуре и действию сходен с ацетилцистеином (представляет собой S-карбоксиметилцистеин). Карбоцистеин применяют по тем же показаниям, что и ацетилцистеин, назначают внутрь.

Амброксол (амбробене, амброгексал, лазолван, халиксол)

Действия препарата:

оказывает **муколитическое действие** за счет изменения структуры мукополисахаридов мокроты
увеличения секреции гликопротеидов (**мукокинетическое действие**)

стимулирует двигательную активность мерцательного эпителия

стимулирует образование и уменьшает распад эндогенных сурфактантов, что, в свою очередь, изменяет реологические свойства мокроты и облегчает ее отделение.

При введении внутрь эффект развивается через 30 мин и продолжается 10–12 ч. Препарат применяют при остром и хроническом бронхите, пневмонии, бронхиальной астме, бронхоэктатической болезни. Имеются указания, что амброксол может быть использован для стимуляции образования сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных и недоношенных детей. В качестве побочных эффектов может вызывать тошноту, рвоту, кишечные расстройства.

Бромгексин (солвин, бизолвон) по химической структуре и фармакологическому действию сходен с амброксолом. При метаболических процессах в организме из бромгексина образуется амброксол, оказывающий муколитическое и отхаркивающее действия. Кроме того, у бромгексина присутствует собственное противокашлевое действие.

Применяют бромгексин при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся затруднением отделения вязкой мокроты: бронхитах и трахеобронхитах, в том числе осложненных

бронхоэктазами, пневмонии, бронхиальной астме. Назначают внутрь в таблетках или растворах, в тяжелых случаях внутривенно. Препарат хорошо переносится. В отдельных случаях возможны аллергические реакции (кожная сыпь, ринит и др.). При длительном приеме возможны диспептические расстройства.

В качестве муколитических средств иногда используют **ферментные препараты** (трипсин, химотрипсин, рибонуклеазу, дезоксирибонуклеазу и др.). Протеолитические ферменты разрывают пептидные связи в белковых молекулах. Рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза вызывают деполимеризацию молекул РНК и ДНК. Выпускают рекомбинантный препарат α -дезоксирибонуклеаза (α -ДНКазы) — пульмозим. Ферментные препараты применяют ингаляционно.

Средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез:

Выделяют секретомоторные средства рефлекторного и прямого действия.

К отхаркивающим средствам рефлекторного действия относят:

- **средства растительного происхождения** (препараты термопсиса, ипекакуаны, солодки, алтея, истода);
- **синтетические средства** (терпингидрат).

К отхаркивающим средствам прямого действия относят:

Калия йодид, натрия гидрокарбонат

Отхаркивающие средства **рефлекторного действия** при приеме внутрь оказывают раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка, рефлекторно повышают секрецию бронхиальных желез и подвижность мерцательного эпителия. В результате увеличения объема секрета мокрота становится более жидкой, менее вязкой и адгезивной. Увеличение активности мерцательного эпителия и перистальтических движений бронхиол способствует продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению. Большинство отхаркивающих средств рефлекторного действия относят к препаратам из растительного лекарственного сырья, не имеющим МНН.

Средства, применяемые при бронхиальной астме:

Бронхиальная астма — инфекционно-аллергическое заболевание, характеризующееся периодически возникающими приступами бронхоспазма и хроническим воспалительным процессом в стенке бронхов

При взаимодействии антигена с IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток, происходит дегрануляция тучных клеток, из которых выделяются биологически активные вещества:

с бронхоконстрикторными свойствами (вызывающие бронхоспазм), к которым относят цистеиниловые лейкотриены LtC₄, LtD₄, LtE₄ (медленно реагирующая субстанция анафилаксии), фактор активации тромбоцитов, гистамин и др.;

с хемотаксическими свойствами, вызывающие эозинофильную инфильтрацию бронхов (лейкотриен B₄, фактор активации тромбоцитов);

с проаллергическими и провоспалительными свойствами (простагландины E₂, I₂, D₂, гистамин, брадикинин, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов).

Эти вещества расширяют кровеносные сосуды и повышают их проницаемость, вызывая отек слизистой оболочки, способствуют инфильтрации слизистой оболочки бронхов лейкоцитами (в том числе эозинофилами). Из активированных эозинофилов выделяются вещества, обладающие цитотоксическими свойствами (эозинофильные белки), повреждающие эпителиальные клетки. Таким образом, эти вещества поддерживают в бронхах воспалительный процесс, на фоне которого развивается гиперреактивность бронхов к факторам, вызывающим бронхоспазм.

Бронхолитические средства:

- 1) средства, стимулирующие β ₂-адренорецепторы;
- 2) средства, блокирующие М-холинорецепторы;
- 3) спазмолитики миотропного действия.

Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действиями:

- 1) препараты глюкокортикоидов;
- 2) стабилизаторы мембран тучных клеток;
- 3) средства с антилейкотриеновым действием:
блокаторы лейкотриеновых рецепторов;
ингибиторы синтеза лейкотриенов (ингибиторы 5-липоксигеназы);
- 4) препараты моноклональных антител к IgE.

Средства, стимулирующие β ₂-адренорецепторы:

В качестве бронхолитиков можно использовать селективные агонисты β ₂-адренорецепторов — **фенотерол, сальбутамол, тербуталин, гексопреналин, салметерол, формотерол и кленбутерол**, а также неселективные агонисты — **орципреналин и изопреналин** (стимулируют β ₁- и β ₂-адренорецепторы).

Среди бронхолитических препаратов группа веществ селективного действия используется наиболее часто, так как имеет ряд положительных качеств:

- β ₂-адреномиметики удобны в применении (вводят ингаляционно),
- имеют короткий латентный период (несколько минут),
- высокую эффективность,
- препятствуют дегрануляции тучных клеток
- способствуют отделению мокроты (увеличивают мукоцилиарный клиренс).

Высокая эффективность β ₂-адреномиметиков при экспираторной одышке связана с тем, что они **способны расширять мелкие бронхи**. Приступ бронхиальной астмы обычно заканчивается отхождением вязкой мокроты. β ₂-Адреномиметики облегчают отделение мокроты, что связано с

устранением антигензависимого подавления мукоцилиарного транспорта и увеличением объема секрета вследствие расширения сосудов слизистой оболочки.

Селективные агонисты β_2 -адренорецепторов:

Сальбутамол (вентодиск, вентолин), фенотерол (беротек), тербуталин (бриканил), гексопреналин (ипрадол) действуют 4–6 ч (рис. 17.4).

Бронхолитическое действие начинается быстро (латентный период 2–5 мин) и достигает максимума через 40–60 мин. Эти препараты можно использовать для купирования и профилактики бронхоспазма.

Кленбутерол (спиропент), формотерол (форадил), салметерол (серевент, сальметер) действуют продолжительно (около 12 ч), основное показание к их применению — профилактика бронхоспазма. Формотерол, кроме того, обладает коротким латентным периодом (1–2 мин). *Однако использовать эти препараты для купирования бронхоспазма нерационально, поскольку в виду большой продолжительности действия существует риск передозировки.*

Наряду с бронхолитическим все перечисленные препараты оказывают также токолитическое действие. Побочные эффекты: снижение АД, тахикардия, мышечный тремор, отек слизистой оболочки бронхов, потливость, тошнота, рвота.

Неселективные агонисты β_2 -адренорецепторов:

Орципреналин (алупент, астмопент) отличается от вышеперечисленных бронхолитиков отсутствием селективности. Он стимулирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы. В связи с β_1 -адреномиметическим действием он обладает **положительным дромотропным** (поэтому может использоваться при атриовентрикулярном блоке и брадиаритмиях) и **положительным хронотропным** действиями, вызывая более выраженную тахикардию, чем селективные β_2 -адреномиметики.

В ряде ситуаций для купирования бронхоспазма в качестве средства скорой помощи применяют **адреналин** (стимулирует β_1 -, β_2 -, α_1 -, α_2 -адренорецепторы). Для того чтобы бронхолитический эффект адреналина не сопровождался выраженным прессорным действием, препарат следует вводить **подкожно**. Характерный набор свойств (прессорное действие в комбинации с бронхолитическим) делает адреналин средством выбора при анафилактическом шоке (вводят внутривенно).

Бронхолитическое действие присуще симпатомиметику **эфедрину**. Однако из-за способности вызывать лекарственную зависимость его используют не самостоятельно, а в составе комбинированных препаратов с бронхолитическим действием.

Средства, блокирующие М-холинорецепторы:

М-холиноблокаторы в качестве бронхолитиков уступают по эффективности β_2 -адреномиметикам.

Это обусловлено несколькими причинами.

распределение М-холинорецепторов в бронхиальном дереве таково, что чем дистальнее расположен бронх, тем меньше в нем М-холинорецепторов (таким образом, М-холиноблокаторы устраняют спазм, в основном, крупных бронхов).

снижение тонуса бронхов представляет собой результат блокады М3-холино рецепторов гладкомышечных клеток бронхов, в то же время на пресинаптической мембране холинергических синапсов находятся М2-холинорецепторы (ауторецепторы), блокада которых (по принципу обратной отрицательной связи) приводит к усилению выделения ацетилхолина в синаптическую щель. При повышении концентрации ацетилхолина в синаптической щели он конкурентно вытесняет М-холиноблокаторы из связи с М3-холинорецепторами на мембране гладкомышечных клеток, препятствуя его бронхолитическому действию.

М-холиноблокаторы уменьшают секрецию бронхиальных желез, что при бронхиальной астме нежелательно (снижение объема секрета делает мокроту более вязкой и трудноотделяемой).

Ипратропия бромид (атровент, итроп) имеет в структуре четвертичный атом азота и обладает низкой липофильностью, поэтому при ингаляционном применении практически не всасывается в системный кровоток. Бронхолитический эффект развивается через 30 мин после ингаляции, достигает максимума через 1,5–2 ч и продолжается 5–6 ч. Побочные эффекты: сухость во рту. Системных побочных (атропиноподобных) эффектов практически не вызывает.

Тиотропия бромид (спирива) отличается от ипратропия бромида тем, что блокирует постсинаптические М3-холинорецепторы в большей степени, чем пресинаптические М2-холинорецепторы, поэтому более эффективно снижает тонус бронхов. Тиотропия бромид оказывает более быстрое (максимальный эффект развивается через 1,5–2 ч) и более продолжительное действие (около 12 ч), чем ипратропия бромид. Назначают ингаляционно 1 раз в сутки.

Спазмолитики миотропного действия:

К бронхолитикам миотропного действия относят метилксантины: теofilлин и аминофиллин.

Теofilлин малорастворим в воде (1:180).

Аминофиллин (эуфиллин) представляет собой смесь 80% теofilлина и 20% этилендиамина, что обуславливает более легкую растворимость этого вещества в воде

Метилксантины в качестве бронхолитических средств не уступают по эффективности β₂-адреномиметикам, но в отличие от β₂-адреномиметиков их не вводят ингаляционно.

Механизм бронхолитического действия метилксантинов связывают:

- с блокадой аденозиновых А₁-рецепторов гладкомышечных клеток
- с неизбирательным ингибированием фосфодиэстеразы (типов III, IV). Угнетение фосфодиэстеразы 4 в гладкомышечных клетках бронхов приводит к накоплению в клетках цАМФ и снижению внутриклеточной концентрации Са²⁺, в результате чего нарушается взаимодействие актина и миозина. Это приводит к расслаблению гладких мышц бронхов (спазмолитическое действие).

Аналогичным образом теofilлин действует на гладкие мышцы кровеносных сосудов, вызывая расширение сосудов. В тучных клетках также увеличивается концентрация цАМФ (за счет угнетения фосфодиэстеразы IV) и снижается концентрация Са²⁺. Это препятствует дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов воспаления и аллергии. Ингибирование

фосфодиэстеразы в кардиомиоцитах (фосфодиэстераза III) приводит к накоплению в них цАМФ и повышению концентрации Ca^{2+} (повышение силы сердечных сокращений, тахикардия).

При действии на систему органов дыхания помимо бронхолитического действия отмечается **усиление мукоцилиарного клиренса, уменьшение легочного сосудистого сопротивления, стимуляция дыхательного центра и улучшение сокращений дыхательных мышц** (межреберных и диафрагмы). Кроме того, теofilлин оказывает слабое **антиагрегантное и диуретическое действия**.

При приеме внутрь быстро и полно всасывается из кишечника (биодоступность выше 90%). Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Скорость метаболизма и продолжительность действия неодинаковы у разных пациентов (в среднем около 6 ч).

Побочные эффекты: беспокойство, нарушение сна, тремор, головная боль (связаны с блокадой аденозиновых рецепторов в ЦНС), тахикардия, аритмии (связаны с блокадой аденозиновых рецепторов сердца и ингибированием фосфодиэстеразы III), тошнота, рвота, понос.

Разработаны таблетированные лекарственные формы теофиллина пролонгированного действия: эуфиллин ретард Н, эуфилонг, уни-дур, вентакс, спofilлин ретард, теопэк, теодур и др.

Фармацевтическая промышленность выпускает комбинированные препараты с бронхолитическим действием.

Для ингаляций применяют:

- дитэк (дозированный аэрозоль)
- инталплюс (дозированный аэрозоль);
- беродуал (раствор для ингаляций и дозированный аэрозоль,
- комбивент (дозированный аэрозоль)
- серетидмультидиск

Для применения внутрь используют:

- таблетки теофедрин Н
- капсулы и сироп трисолвин
- капли солутан

Течению бронхиальной астмы часто сопутствуют такие проявления гиперчувствительности немедленного типа, как крапивница, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и ангионевротический отек (отек Квинке). Их вызывает гистамин, выделяющийся из

сенсibilизированных тучных клеток в ходе дегрануляции. Для устранения этих симптомов применяют антигистаминные препараты, блокирующие гистаминовые H₁-рецепторы.

Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием:

Препараты глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды имеют сложный механизм антиастматического действия, в котором можно выделить несколько компонентов: противовоспалительный, противоаллергический и иммуносупрессивный

Глюкокортикоиды для резорбтивного действия (преднизолон, дексаметазон, бетаметазон и др.) высокоэффективны при бронхиальной астме.

Однако большое количество возникающих при этом побочных эффектов делает целесообразным использование препаратов глюкокортикоидов для ингаляционного введения. К препаратам этой группы относят беклометазон, флутиказон, флунизолид и будесонид. Эти препараты мало всасываются в системный кровоток и имеют высокие показатели пресистемной элиминации, вследствие чего удается избежать побочных эффектов, связанных с их резорбтивным действием.

Беклометазон применяют главным образом для профилактики приступов бронхоспазма, он эффективен только при регулярном применении. Эффект развивается постепенно и достигает максимума на 5–7-е сут от начала использования. Обладает выраженным противоаллергическим, противовоспалительным и противоотечным действиями. Уменьшает эозинофильную инфильтрацию легочной ткани, снижает гиперреактивность бронхов, улучшает показатели функции внешнего дыхания, восстанавливает чувствительность бронхов к бронхолитическим средствам. Применяют 2–4 раза в сутки. Поддерживающая доза — 100–200 мкг.

Побочные действия: дисфония (изменение или охриплость голоса), чувство жжения в зеве и гортани, крайне редко — парадоксальный бронхоспазм. При длительном применении может развиваться кандидоз ротовой полости и глотки. Кроме того, препараты беклометазона (беконазе) могут применяться для лечения аллергического ринита.

беклометазон (см. рис. 17.4) выпускают в ингаляторах различных модификаций:

бекотид (дозированный аэрозоль, 200 доз);

беклазон (дозированный аэрозоль, 200 доз во флаконе);

беклазон — легкое дыхание (дозированный аэрозоль, 200 доз во флаконе с оптимизатором дозы);

бекломет-изихалер (порошок для ингаляций, 200 доз в дозирующем устройстве изихалер);

бекодиск (порошок для ингаляций, 120 доз в комплекте с дискхалером)

флунизолид (ингакорт) по фармакологическим свойствам и применению сходен с беклометазоном. Отличается от него более интенсивным всасыванием в системный кровоток, однако вследствие выраженного пресистемного метаболизма биодоступность флунизолида не превышает 40%, т. составляет 1–8 ч. Так же, как и беклометазон, можно применять при аллергическом рините.

будесонид (будесонид мите, будесонид форте, пульмикорт турбухалер) по фармакологическим свойствам и применению сходен с беклометазоном, но имеет ряд отличий. Будесонид имеет более продолжительное действие, в связи с этим его применяют 1–2 раза в сутки. Нарастание эффекта до максимума происходит более продолжительное время (в течение 1–2 нед). При ингаляционном введении около 28% препарата попадает в системный кровоток. Будесонид применяют не только при бронхиальной астме, но и в дерматологии в составе мазей и кремов апулеин.

Местные побочные эффекты такие же, как у беклометазона. Кроме того, могут наблюдаться побочные эффекты со стороны ЦНС в виде депрессии, нервозности, возбудимости.

Стабилизаторы мембран тучных клеток:

К препаратам этой группы относят кромоглициевую кислоту, недокромил, кетотифен.

Кромоглициевая кислота стабилизирует мембраны тучных клеток, препятствуя входу в них ионов кальция. В связи с этим уменьшается дегрануляция сенсibilизированных тучных клеток (прекращается высвобождение лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, гистамина и других медиаторов воспаления и аллергии). Очевидно, что препараты кромоглициевой кислоты эффективны как средство профилактики, но не купирования бронхоспазма. При ингаляционном применении кромоглициевой кислоты в системный кровоток всасывается 5–15% от введенной дозы, *t*. составляет 1–1,5 ч. Действие после однократного ингаляционного применения продолжается около 5 ч. При систематическом применении эффект нарастает постепенно, достигая максимума через 2–4 нед. При бронхиальной астме используют следующие препараты кромоглициевой кислоты: кромолин, интал, кропоз, талеум и др. Все указанные препараты применяют ингаляционно, обычно 4 раза в сутки. В связи с тем, что кромоглициевая кислота практически не всасывается в системный кровоток, препараты практически не оказывают системных побочных эффектов. Местные побочные эффекты проявляются в виде раздражения слизистой оболочки дыхательных путей: жжения и першения в горле, кашля, возможен кратковременный бронхоспазм. Препараты кромоглициевой кислоты также применяют при аллергическом рините в виде капель в нос или интраназального спрея (вивидрин, кромоглин, кромосол) и аллергическом конъюнктивите в виде глазных капель (вивидрин, кромогексал, хайкром, лекролин).

Недокромил (тайлед, тайлед минт) выпускают в виде кальциевой и динатриевой соли (недокромил натрий). По свойствам препарат сходен с кромоглициевой кислотой, но имеет отличную химическую структуру. Применяют ингаляционно, в системный кровоток всасывается 8–17% вещества. Используют как средство профилактики, но не купирования бронхоспазма. Эффект нарастает постепенно, достигая максимума к концу 1-й нед регулярного применения. Назначают по 4 мг 4 раза в сутки.

Кетотифен (задитен, зетифен) имеет свойства стабилизатора мембран тучных клеток и блокатора H₁-рецепторов. Практически полностью всасывается из кишечника. Не очень высокая биодоступность препарата (около 50%) объясняется эффектом первого прохождения через печень; *t*. составляет 3–5 ч. Применяют внутрь по 1 мг 2 раза в сутки (во время еды). Побочные эффекты: седативное действие, замедление психомоторных реакций, сонливость, сухость во рту, увеличение массы тела, тромбоцитопения.

Препараты сурфактантов:

В эту группу входят ЛС, временно замещающие природные сурфактанты при нарушении их образования.

Эндогенные сурфактанты — поверхностно-активные вещества (фосфатидилхолины, сфингомиелины), синтезирующиеся в альвеолярных клетках и в виде тонкого слоя выстилающие внутреннюю поверхность легких. Легочные сурфактанты не позволяют альвеолам спадаться, обладают защитными свойствами в отношении альвеолярных клеток, а также регулируют реологические свойства бронхолегочного секрета и облегчают отделение мокроты. Нарушение

биосинтеза сурфактантов у новорожденных проявляется респираторным дистресс-синдромом (множественные ателектазы и интерстициальный отек легочной паренхимы), а также может наблюдаться у взрослых при различных бронхолегочных заболеваниях. Основное показание к применению препаратов сурфактантов — респираторный дистресс-синдром у недоношенных детей.

Куросурф — препарат сурфактанта, содержащий фосфолипидные фракции (фосфатидилхолин) и низкомолекулярные гидрофобные протеины (1%), выделенные из легочной ткани свиней. Применяют при респираторном дистресс-синдроме, связанном с дефицитом сурфактантов у новорожденных (недоношенных) детей (с массой тела не менее 700 г).

Применение препарата рассчитано на восстановление адекватного дыхания и допускается только в клинических условиях (учитывая необходимость искусственной вентиляции легких и мониторингования).

Экзосурф — препарат, действующее вещество которого представлено кольфосцерил пальмитатом. Экзосурф обладает свойствами сурфактанта и облегчает растяжимость легких. Применяют, подобно куросурфу, при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных. Вводят в виде раствора в дозе 5 мл/кг через эндотрахеальную трубку. При необходимости повторяют введение в той же дозе через 12 ч.