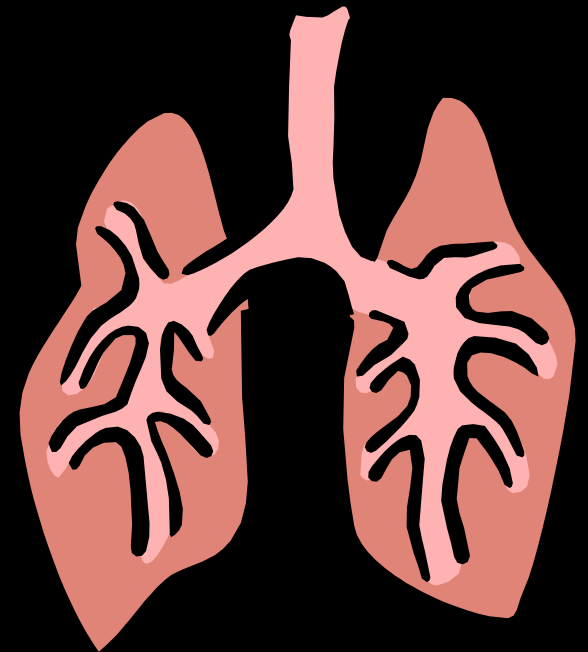


ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ

- Протвокашлевые
- Отхаркивающие
- Препараты используемые при бронхообструктивных заболеваниях легких
- Препараты применяемые при отеке легких
- Дыхательные analeптики
- Препараты сурфактанта



Протвокашлевые препараты

I. Центрального действия

A. **Опиоиды**: **dextrometorfan**, codeină, etilmorfină, folcodină, levopropoxifen, noscapină

B. **неопиоиды**: **glaucină**, **butamirat**, oxeladină, clofedanol

C. **H1-антигистаминные 1-го поколения**: **difenhidramină**, **cloperastină** и др.

II. Периферического действия

A. **Специфические** : prenoxdiazină,

B. **Неспецифические** : expectorantele, anestezicele locale, umectantele, mucilaginoasele, antisepticele și decongestionantele nazale, bronhodilatatoarele

III. **Смешанного действия**: benzonat, benbroperină

IV. Комбинированные препараты:

bronholitină (glaucină+efedrină),

bioflu (dextrometorfan+paracetamol+pseudoefedrină) и др.

V. **Растительные препараты**: **doctor MOM**, **calmotusin**, **bronhikum** elixir N, **pertusin**, **nedelix** и др.

Опиоидные протвокашлевые препараты

- Прямое действие на центр кашля продолговатого мозга с ингибированием и устранением непродуктивного кашля и психоаффективных компонентов неприятного кашля.
- ↑ вязкость бронхиального секрета,
- ↓ перистальтику бронхов и активность мерцательного эпителия,
- Могут вызвать бронхоспазм.

Codeina:

- Противокашлевой эффект при дозах меньше чем анальгезирующий (15 mg) (120 mg);
- эффект ↑ пропорционально дозе (до 60 mg);
- Действие начинается через 2 ч, длительность 4-6 ore

Dextrometorfan:

- подавлением кашлевого центра и блокадой NMDA–рецеп-то-ров в ЦНС.
- быстро всасывается из желудочно–кишечного тракта и проявляет свое действие через 15–30 мин.
- Длительность эффекта 3-6 ч;
- Не обладает анальгезирующим действием;
- Не угнетает дыхание и активность мерцательного эпителия;
- Нет опасности лекарственной зависимости.

Опиоидные протвокашлевые препараты

Показания –кашель:

- Сухой, раздражающий при острых и хронических в стадии обострения заболеваниях дыхательных путей;
- При иноперабельном раке;
- При переломе ребер;
- При пневмотораксе под давлением, инфаркте легкого;
- При аневризме аорты;
- При коклюше.

Противопоказания и предосторожности: Использование в качестве протвокашлевых требует предосторожности при:

- БА, эмфиземе легких, дыхательной недостаточности;
- Печеночной недостаточности,
- У детей до 5 лет.

Опиоидные протвокашлевые препараты

Побочные эффекты: при использовании в качестве протвокашлевых чаще могут быть ответственны за:

- тошноту, запор, повышение давления в желчных путях;
- Судороги у детей.

При больших дозах ПЭ аналогичны наркотическим анальгетикам;

Центральные неопиоидные противокашлевые препараты (глауцин)

Фармакодинамика

- Некоторые оказывают действия подобно кодеину;
- Местноанестезирующее и бронхорасширяющее действие;
- Нет опасности лекарственной зависимости;
- Длительность действия около 4 ч;
- Показания с применением аналогичны опиоидным противокашлевым препаратам;
- Побочные эффекты проявляются в меньшей степени.

Бутамират

- Подавляет кашлевой центр;
- Обладает умеренным отхаркивающим, бронхолитическим и противовоспалительным действием;
- Быстро и хорошо всасывается;
- Гидролизруется с образованием 2 активных метаболитов с противокашлевым действием с максимальной концентрацией через 1-1,5 ч.
- Метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгации;
- Выводится с мочой в виде конъюгированных метаболитов;
- $T_{0,5}$ для бутамирата и метаболитов варьирует от 15 до 24 ч.

Показания к применению:

- Сильный кашель различного генеза;
- Кашель в пред- и послеоперационном периоде;
- Кашель при бронхоскопии
- Коклюш

Н1- антигистаминные препараты как противокашлевые

Н1-антигистаминные препараты первого поколения при кашлевом синдроме верхних дыхательных путей:

Центральные механизмы:

- **Прямой:** блокада гистаминовых и негистаминовых рецепторов, участвующих в возникновении и поддержании кашля;
- **Непрямой:**
 - ❖ седативный эффект за счет блокады гистаминорецепторов со снижением поддержания кашля;
 - ❖ блокада гистаминовых и негистаминовых рецепторов, участвующих в секреции слизи полости носа

Периферические механизмы:

- **Прямой:** блокада гистаминовых рецепторов на сенсорных афферентах путей которые могут способствовать возникновению кашля;
- **Непрямой:** за счет уменьшения секреции слизи полости носа путем блокады гистаминергических и холинорецепторов с уменьшением действия слизи на механорецепторы глотки и гортани;

Сloperastina (клоперастин)

Фармакодинамика

- производное дифенгидрамина со слабым седативным действием;
- преимущественно центральное противокашлевое действие за счет угнетения кашлевого центра, аналогичное кодеину, и H1-антигистаминного действия;
- периферическое действие за счет угнетения высвобождения медиаторов воспаления, бронхолитического и антисеротонинового действия, с угнетением раздражителей, поддерживающих кашель.
- не проявляет опиоидных свойств, не угнетает дыхательный центр и не вызывает отрицательных кардиоциркуляторных нарушений.
- Эффект в терапевтической дозе (10–20 мг 3 раза/для взрослых) развивается в течение 20–30 минут с максимальным эффектом на 90–120 минуте и продолжительностью 3–4 часа.

Фармакокинетика:

- хорошо и быстро впитывается
- Активно метаболизируется в печени
- Выводится в виде метаболитов с мочой и желчью.

Показания к применению:

- Острый сухой кашель при острых респираторных заболеваниях.
- Хронический кашель при бронхообструктивных заболеваниях (хронический бронхит, ХОБЛ, бронхиальная астма, эмфизема и др.).

Побочные эффекты:

- седативный эффект, сонливость, желудочно-кишечные расстройства (ксеростомия и др.), аллергические реакции (крапивница и др.).
- **Формы выпуска:** суспензия для приема внутрь во флаконах по 100 и 200 мл; таблетки по 10 мг

Периферические специфические противокашлевые препараты

Prenoxdiazină (libexina)

- **Противокашлевое, местноанестезирующее и спазмолитическое действие**

Показания к применению: кашель при:

- Острых респираторных заболеваниях (трахеиты, острые бронхиты, бронхопневмонии);
- Хронические бронхообструктивные заболевания (БА; ХОБЛ, эмфизема легких);
- При проведении бронхоскопии.

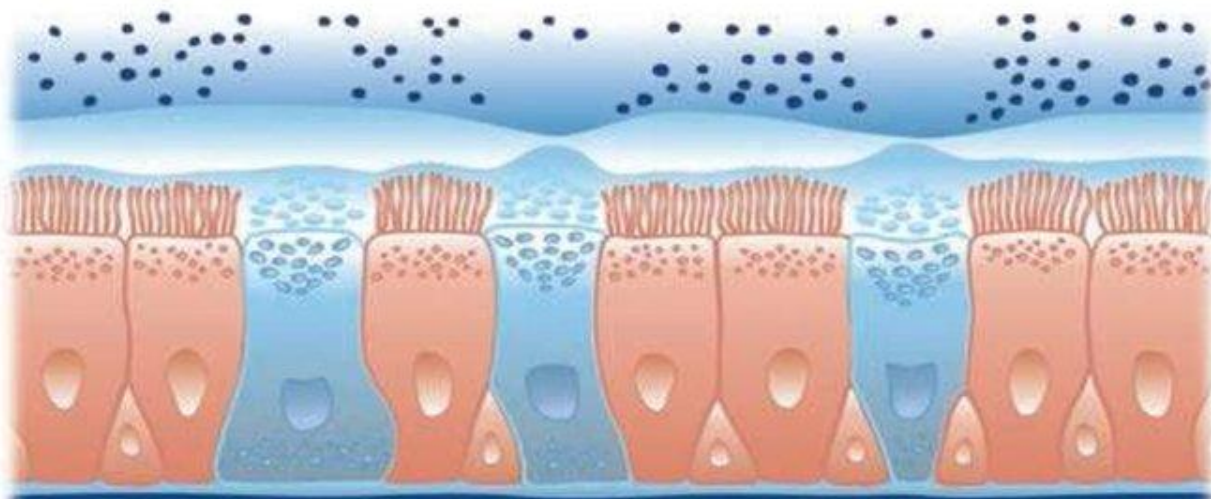
Смешанные противокашлевые препараты

Benbroperină (pectipront)

- Противокашлевое, бронхолитическое действие

Показания к применению:

- Непродуктивный кашель при острых респираторных заболеваниях (трахеиты, грипп, бронхит);
- Кашель при бронхообструктивных заболеваниях легких (бронхиты, ХОБЛ, бронхиальная астма и др.)



Средства, облегчающие отделение мокроты

Отхаркивающие (секретомоторные) и муколитические (секретолитические) средства - симптоматическая терапия – устранение обтурации бронхов слизистой пробкой

Отхаркивающие препараты

А. секретостимулирующие:

1. Рефлекторного действия: настой, экстракты, сиропы, таблетки:

- **Плющ** (*Hedera helix*); **Термопсис** (*Thermopsis*),
- **Алтей** (*Althaea officinalis*); **Примула** (*Primula officinalis*)
- **солодковый корень** (*Glycyrrhiza glabra*); **Фиалка** (*Viola odorata*)
- **Перец индонезийский** (*Piper longum*); **Изоп** (*Hyssopus officinalis*)
- **Малабарский орех** (*Adhatoda vasica*) **Тимьян** (*Thymus vulgaris*)
- Зеленый чай** (*Thea sinensis*); **Валериана** (*Valeriana officinalis*);
- **Плоды Фенхеля** (*Foeniculum vulgare*); **Белая ива** (*Salix alba*);
- Подорожник** (*Plantago lanceolata*); **Анис** (*Pimpinella anisum*)
- **Имбирь** (*Zingiber officinale*), **Мята** (*Mentha arvensis*),
- **Горечавка** (*Gentiana radix*), **Эвкалипт** (*Eucalyptus globulus*)

Препараты зарегистрированные в Республики Молдова:

- **Таблетки от кашля; Mucaltina; Доктор МОМ, Aspecton, Jocet; Insty, Sinupret, Herbion; Sirop Но, Prospan, Tuspan**

Секретостимулирующие отхаркивающие препараты

2. Прямого или смешанного действия:

- **Йодиды:** iodura de potasiu și sodiu;
- **соли амиака** (clorura, acetatul și carbonatul de amoniu);
- **Соли натрия** (benzoatul de sodiu, hidrocarbonatul de natriu);
- **Эфирные масла** (аниса, эвкалипта, маты и др.);
- **Растительные препараты** (чай грудной, грудной сбор в виде настоев);
- **Производные гвайфенезина** (guaifenezina, gaiacol sulfonat de potasiu etc.);
- **Разные** (pertusina, terpinhidrat etc).

Отхаркивающие препараты

- **Секретолитики**

- **По механизму:**

- **биохимический:** протеолитические препараты (dezoхiribonucleaza, tripsina, streptokinaza etc.)

- **химический:** тиоловые препараты (aceticysteina, carbocysteina, mesna) и ambroxol, bromhexina;

- **По клиническому эффекту отхаркивающие подразделяются:**

- **Препараты повышающие объем мокроты,** (водный характер) – секретостимуляторы рефлекторного и прямого действия;

- **Препараты уменьшающие вязкость мокроты:** протеолитические ферменты и тиоловые препараты;

- **Препараты уменьшающие адгезивность мокроты :** bromhexina, ambroxol.

Состав макроты

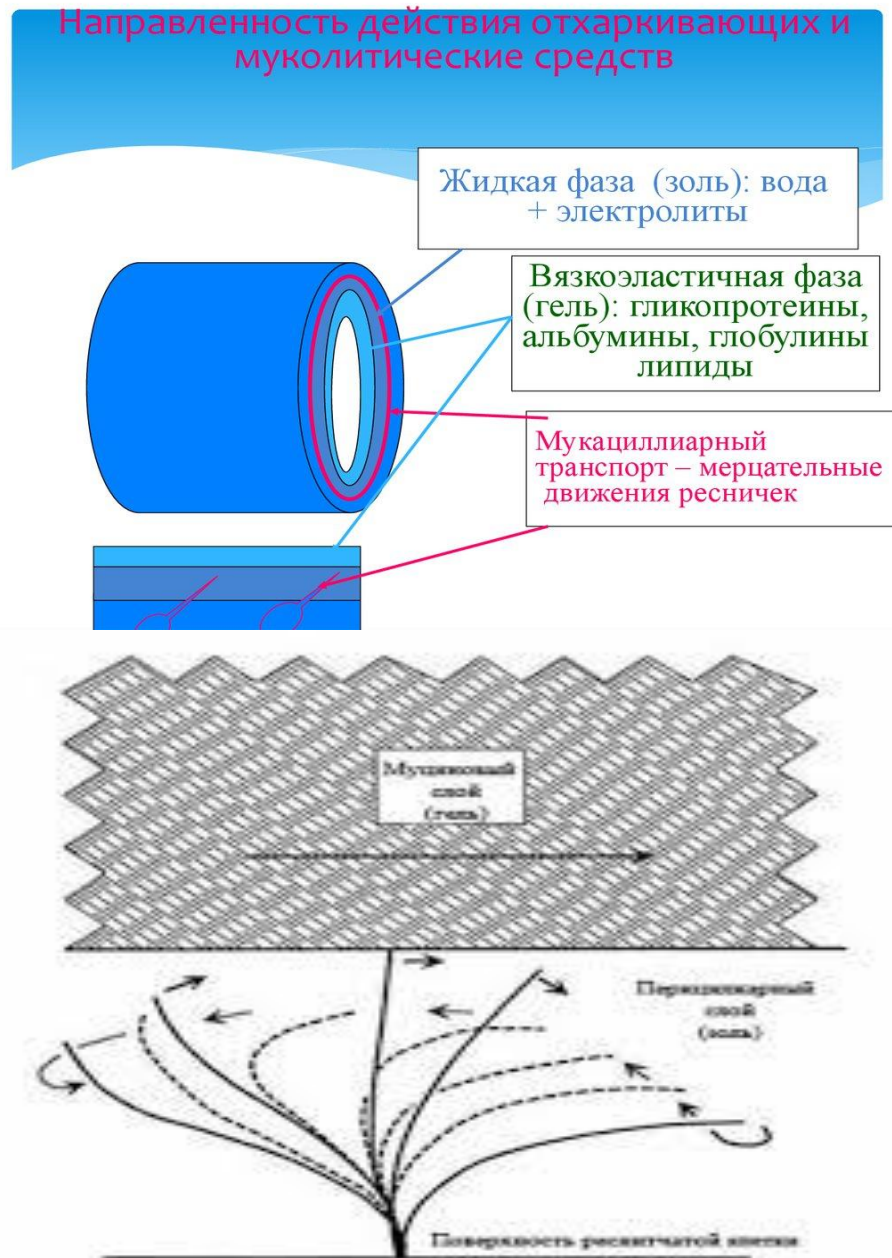
- **Поверх-ностный эпителий состоит из четырех основных типов клеток (реснитчатых, бокаловидных, промежуточных и базальных) и продуцирует бронхиальный секрет (слизь), выполняющий защитную функцию.**
- **Слизь на состоит из: 90–95% воды с растворенными в ней ионами и макромолекулярных соединений, к которым относятся:**
 - **высоко– и низкомолекулярные нейтральные и кислые гликопротеины (муцины), обуславливающие вязкий характер секрета (2–3%);**
 - **сложные белки плазмы – альбумины, глобулины, плазматические гликопротеины (молекулы которых связаны между собой дисульфидными и водородными связями), иммуноглобулины (Ig) классов А, G, Е (2–3%);**
 - **антипротеолитические ферменты – альфа–1–антихимотрипсин, альфа–1–антитрипсин (1–2%);**
 - **фосфолипиды сурфактанта, небольшое количество глицеридов, холестерина и свободных жирных кислот (0,3–0,5%).**

СТРУКТУРА МОКРОТЫ



Состав мокроты

- По физико–химической структуре бронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из 2 фаз – золя и геля, определяющих реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность, текучесть) Суточный объем бронхиального секрета в норме составляет 10–150 мл, в среднем – около 0,1–0,75 мл на 1 кг массы тела.



Отхаркивающие препараты рефлекторного действия

- **Содержит алкалоиды и гликозиды → раздражают слизистые желудка и полости рта и рефлекторно стимулируют центр рвоты и ↑секрецию слюнных, желудочных и бронхиальных желез;**
- **Вызывают рефлекс с ↑ тонуса вагуса, → ↑секреции бронхиальных желез с преобладанием жидкого компонента и ↑ трансудацию плазмы;**
- **↑ секрецию бронхиальных желез, перистальтику бронхом и активность мерцательного эпителия, → ↑ выведения жидкой мокроты.**

Отхаркивающие препараты рефлекторного действия

Показания:

- Острые респираторные инфекции (трахеиты, бронхиты, бронхопневмонии)
- Бронхообструктивные заболевания легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктазии);

Противопоказания.

- Открытые формы туберкулеза;
- абсцесс, рак легкого и др. заболевания с риском кровотечений;
- Органические заболевания ЦНС, сердца и сосудов;
- Язва желудка и 12-ой кишки;
- беременность;
- Аллергия к препаратам.

Отхаркивающие препараты прямого или смешанного действия

Фармакодинамика

- При приеме внутрь раздражается слизистая желудка и рефлекторно стимулируется секреция бронхов;
- Активные компоненты (ионы, эфиры, альдегиды, алкалоиды, кислоты, терпены и др.) всасываются, а потом выделяются через бронхиальные железы увеличивая объем секрета преимущественно жидкого компонента,;
- Растительные препараты содержат значительные количества полисахаридов которые выделяются через бронхиальные железы увеличивая жидкий компонент секрета;
- Оказывают обволакивающее, смягчительное. Антисептическое и противовоспалительное действие;
- Йодиды имеют более выраженный эффект при приеме внутрь и местном применении.

Эфирные масла (анисовое, тиаминное, эвкалиптовое, терпентинное, чабреца и др.: эвкабал, бронхикум, ментоклар)

– это летучие, липидорастворимые и поверхностно-активные вещества



Выделяясь из крови через легкие

1. эфирные масла гиперемизируют слизистую оболочку бронхов и ↑ бронхиальную секрецию, выделение жидкого бронхиального секрета, разжижая мокроту
2. Обладают антисептическим, антибактериальным и противовоспалительным действиями
3. Возбуждают ДЦ и центральные механизмы кашля

Сапонины (солодка, алтей с 3 лет, девясил, подорожник с 6 лет, и др.)

Являются осмотически активными веществами удерживающими около себя воду,

Фармакодинамика.

- * ↑ гидратирование мокроты с ↑ объема золь-слоя приводит к лучшему скольжению гелевого слоя его поверхности и лучшему отхаркиванию.
- * оказывают **обволакивающий эффект** → **противовоспалительный, репаративный и противокашлевый** эффекты.



Препараты йода

- * Стимулируют секрецию бронхиальных желез **непосредственно** и через **гастропульмональный** мукокинетический вагальный рефлекс – увеличивают объем жидкой части слизи
- * Активируют действие протеолитических ферментов
- * Увеличивают скорость движения слизи

Нежелательные реакции.

- * **Раздражают** конъюнктиву, эпителий почек и мочевыводящих путей, что сопровождается признаками йодизма (насморк, кашель, кожные сыпи, боль в суставах). Калия йодид меньше других препаратов йода раздражают слизистые.
- * Йодиды вызывают **угнетение функции щитовидной** железы и увеличение ее размеров.

Противопоказания - нельзя назначать беременным женщинам и кормящим матерям,

Попадая через плаценту или с молоком к ребенку, йодиды угнетают функцию щитовидной железы, вызывая гипотиреоз, нарушающий последующее развитие ребенка, и увеличение размеров щитовидной железы (может сдавить трахею ребенка).

ГВАЙФЕНЕЗИН

Занимает промежуточное положение между секретомоторными и муколитическими ЛС.

Действие гвайфенезина основано:

- * на ↓ поверхностного натяжения мокроты;
- * ↓ прилипания мокроты к слизистой бронхов;
- * ↓ её вязкости за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи.
- * ↑ секреции жидкой слизи сближает действие гвайфенезина с действием отхаркивающих препаратов.



Бутамират + Гвайфенезин



бромгексин + гвайфенезин
= АСКОРИЛ ЭКСПЕКТОРАНТ
(сироп), (табл)

сальбутамол + рацементол =
КАШНОЛ, КОФАСМА
РИНИКОЛД БРОНХО, КОЛДАКТ
БРОНХО, НОВО-ПАССИТ (p-p)

Отхаркивающие препараты прямого и рефлекторного действия

Показания :

- Острые респираторные инфекции (трахеиты, бронхиты, бронхопневмонии)
- Бронхообструктивные заболевания легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктатическая болезнь);
- Абсцесс легких;

Противопоказания.

- туберкулез;
- Заболевания почек и почечной недостаточностью
- Язвенная болезнь.

Протеолитические ферменты – дорназа альфа (дезоксирибонуклеаза)

- Рекомбинантный биоаналог дезоксирибонуклеазы человека, полученный методом генной инженерии
- **Механизм действия:** фермент, гидролизующий внеклеточную ДНК, накопленная остатками нейтрофилами в дыхательных путях.

Показания к применению:

- лечение муковисцидоза для снижения вязкости легочного секрета.

Побочные эффекты:

- Со стороны дыхательной системы: боль в груди (плевральная/несердечная), лихорадка, дисфония, одышка, фарингит, ларингит, ринит;
- Со стороны глаз: конъюнктивит.
- Желудочно-кишечные расстройства: диспептические.
- Аллергические реакции: кожные высыпания, крапивница.

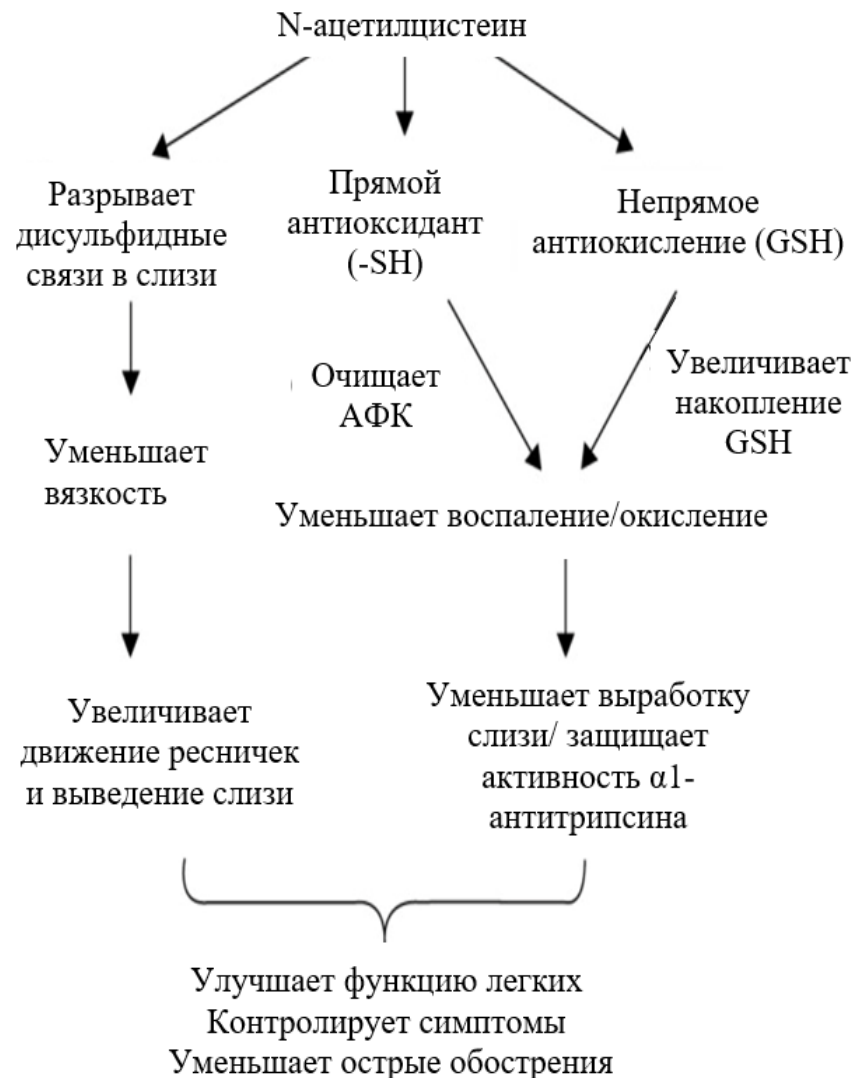
Форма выпуска: ампулы по 2,5 мл, содержащие 2500 ЕД (2,5 мг) альфа-дорназы (дезоксирибонуклеазы). Вводят ингаляционно через небулайзер по 2,5 мл/сут.

Секретолитики

Acetilcisteina, carbocisteina

Механизм действия

- Сульфгидрильные группы разрывают дисульфидные связи образуя новые S-S связи между лекарством и белками мокроты → ↓ вязкости и ↓ размеров фрагментов мокроты.



Секретолитики

Acetilcisteina, carbocisteina

Эффекты

- **муколитический**: стимулируют секреция слизистых желез с расщеплением фибрина;
- **Мукорегуляторный**: регулирует синтез муцина;
- **Мукокинетический**: увеличивает мукоцилиарный клиренс;
- **антиоксидантный**:
 - ↑ синтез глутатиона с усилением детоксицирующих свойств, особенно при отравлении парацетамолом;
 - Защищает от раздражающих веществ (свободные радикалы, реактивные метаболиты кислорода) ответственные за развитие острых и хронических воспалительных процессов;
- **Противовоспалительный** противовоспалительное: подавляет воспалительную реакцию, индуцированную клетками или медиаторами;
- **Антибактериальный** – снижает бактериальную нагрузку в дыхательных путях.
- Снижение толерантности к нитратам.

Секретолитики

Acetilcisteina, carbocisteina

Показания

- Острые респираторные инфекции (трахеиты, бронхиты, бронхиолиты)
- Бронхообструктивные заболевания легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктатическая болезнь);
- Бронхопневмонии
- Проведение бронхоскопии;
- Муковисцидоз;
- Идиопатический фиброз легких;
- Передозировка парацетамола.

Секретолитики

Acetilcisteina, carbocisteina

Противопоказания

- Язвенная болезнь в обострении;
- беременность;
- кровохарканье;
- Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты:

- тошнота, рвота, понос (редко);
- Носовые кровотечения;
- Шум в ушах;
- крапивница;
- При ингаляции – раздражение дыхательных путей, кашель, бронхоспазм, стоматит;
- Загрудинные боли. (mesna).

Производные васицина *Bromhexina, ambroxol*

Механизм действия

- Бромгексин превращается в амброксол,
- Стимулируют активность серозных желез с ↑ серозного компонента слизи.
- ↑ активность желез Кларка, с выделением гидролаз которые расщепляют белковые компоненты и мукополизахариды мокроты с ↓ вязкости и адгезивности мокроты.
- Стимулируют активность мерцательного эпителия и мукоцилиарный транспорт.

Эффекты:

- ↑ образование эндогенного сурфактанта который:
 - Стабилизирует альвеолы во время дыхания (поверхностное натяжение);
 - Регулирует реологические свойства слизи;
 - Улучшает транспорт и выделение мокроты;
- Слабое противокашлевое действие.

Bromhexina, ambroxol

Показнаия

- Острые респираторные инфекции (трахеиты, бронхиты, бронхиолиты)
- Бронхообструктивные заболевания легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктатическая болезнь);
- Бронхопневмонии
- пневмокониозы;
- Пред- и послеоперационный период;
- муковисцидоз;
- Проведение бронхоскопии;
- туберкулез.

Bromhexina, ambroxol

Противопоказания

- I триместр беременности;
- лактация;
- Повышенная чувствительность к препарату.

Побочные эффекты:

- Тошнота, рвота, обострение язвенной болезни;
- Повышение уровня трансаминаз;
- Кожные аллергические реакции;
- Отек Квинке;
- Бронхоспазм при ингаляции;
- Сухость во рту и глотке;

Препараты, применяемые при бронхиальной астме

I. Бронходилататоры

- **альфа-бета-АМ:** **epinefrina**, efedrina;
- **бета-АМ:**
 - ❖ **Бета1 и бета-2-АМ:** izoprenalina, orciprenalina;
 - ❖ **бета-2-АМ:** **salbutamol, fenoterol, terbutalina, salmeterol, clenbuterol, formoterol**, indacaterol, vilanterol, olodaterol
- **М-ХБ:**
 - ❖ **неселективные:** atropina, metociniu, platifilina;
 - ❖ **селективные:** **ipratropiu, aclidiniu**, oxitropiu, tiotropiu, umeclidiniu.
- **Метилксантины:** **aminofilina, doxofilina, diprofilina, teofilina**

Препараты, применяемые при бронхиальной астме

- II. Препараты с противовоспалительным, противоаллергическим и бронходилатирующим действием:
- **Глюкокортикоиды:**
- **системные:** hidrocortizon, prednisolon, metilprednisolon, dexametazona;
- **ингаляционные:** budesonida, fluticazona, beclometazona, flunisolid;
- **Ингибиторы дегрануляции мастоцитов:** cromoglicat disodic, ketotifen, nedocromil ;
- **Антилейкотриеновые препараты:**
- **ингибиторы 5-липооксигеназы** (sintezei): zileuton;
- **Блокаторы лейкотриеновых рецепторов:** montelukast, zafirlucast,

Препараты, применяемые при бронхиальной астме

III. Комбинированные препараты

бета-2-АМ + М -ХБ:

- **Ipratropiu+salbutamol,**
- **ipratropiu+fenoterol;**
- **formoterol+aclidiniu;**
- **vilanterol+umeclidiniu,**

Бета-2-АМ+ГК:

- **salmeterol+fluticazonă, formoterol+budesonidă,**
vilanterol+fluticazonă; salmeterol+budesonidă;
formoterol+beclometazonă,

Бета-2-АМ+ГЛ+М-ХБ:

- **vilanterol+fluticazonă+umeclidiniu**
- **Tiotropiu+salmeterol+fluticaszonă**

Бронходилататоры

Бета-2-АМ

- **Короткого действия scurtă(4-6 ч):**
 - salbutamol, fenoterol, terbutalină;
- **Длительного действия (12 ч):**
 - Salmeterol, formoterol, clenbuterol;
- **Сверхдлительного действия (24 ч):**
 - Indacaterol, Vilanterol, Olodaterol,

Бета-2-АМ при бронхообструктивных заболеваниях легких

- **расширяет бронхи, особенно мелкого калибра;**
- **↓ или устраняет бронхоспазм, вызванный гистамином, ацетилхолином, аллергенами, физической нагрузкой;**
- **↑ выделение ионов хлора и воды в бронхиальный секрет;**
- **улучшает мукоцилиарный клиренс;**
- **↓ высвобождение гистамина и других провоспалительных медиаторов из тучных клеток, вызванное реакцией $Ag+Ac$;**
- **↓ сопротивление дыхательных путей;**
- **улучшает спирометрические пробы и вентиляционную функцию легких;**
- **↓ давление углекислого газа в артериальной крови;**

Бета-2-АМ при бронхообструктивных заболеваниях легких

Показания

Ингаляционные препараты:

- Купирование приступов БА легкой и средней тяжести;
- Профилактика приступов БА
- Лечение бронхообструктивных заболеваний легких (ХОБЛ, БА);
- Тестирование эффективности β 2-АМ.

Препараты для приема внутрь:

- Профилактика приступов БА
- Лечение бронхообструктивных заболеваний легких (ХОБЛ, БА) при неэффективности ингаляционных препаратов;

Парентеральные препараты (s/c; i/m; i/v)

- Купирование тяжелых приступов БА;
- Лечение астматического статуса.

Бета-2-АМ при бронхообструктивных заболеваниях легких

Побочные эффекты

- Тахикардии и аритмии
- Ишемия миокарда (до инфаркта миокарда)
- возбуждение, беспокойство,
- Головные боли, головокружение
- Нежный тремор пальцев рук
- Толерантность
- Снижение парциального давления кислорода
- Тошнота, рвота, запор
- Повреждение мерцательного эпителия
- Повышение жирных кислот и секреции инсулина

Препараты при бронхообструктивных заболеваниях легких

М-холиноблокаторы

- Короткого действия (4-6 ч):
 - **Ipratropiu**, **oxitropiu**
- Длительного действия (12 ч):
 - **Aclidiniu**
- Сверхдлительного действия (24 ч):
 - **tiotropiu**, **glicopironiu**, **umeclidiniu**

М-ХБ при при бронхообструктивных заболеваниях легких

- Расширение бронхов большого и среднего калибра;
- ↓ освобождения медиаторов из мастоцитов;
- Предупреждение гипертрофии гладкой мускулатуры и гиперплазии бронхиальных желез;
- Потенцирование эффекта бета-АМ;
- ↓ бронхиального секрета (особенно атропин), с ↑ вязкости и ↓ активности мерцательного эпителия и мукоцилиарного транспорта.

М-ХБ при при бронхообструктивных заболеваниях легких

Показания

- **Лечение бронхообструктивных заболеваний легких (ХОБЛ, БА) легкой и средней тяжести;**
- **Лечение бронхообструктивных заболеваний легких (ХОБЛ, БА) при неэффективности бета-АМ или они противопоказаны;**
- **Предупреждение бронхоспазма при:**
 - ❖ **хирургических вмешательствах;**
 - ❖ **ингаляции лекарств;**
 - ❖ **физической нагрузке,**
 - ❖ **при вдыхании холодного воздуха, газов, пыли и др..**

Глюкокортикоиды при бронхообструктивных заболеваниях легких

Эффекты:

- **противовоспалительный;**
- **противоаллергический;**
- **Потенцирование действия β_2 -АМ;**
- **Улучшение мукоцилиарного транспорта.**

Глюкокортикоиды при bronхообструктивных заболеваниях легких

ГК в/в показаны:

Тяжелых приступах БА или астматическом статусе:

ГК внутрь показаны:

- бронхообструктивные заболевания легких (ХОБЛ, БА) рефрактерные к бронходилататорам, ингаляционным ГК, ингибиторам дегрануляции мастоцитов;

ГК ингаляционные показаны:

- Лечение бронхообструктивных заболеваний легких (ХОБЛ, БА);

- профилактика приступов;

Глюкокортикоиды при

бронхообструктивных заболеваниях легких

Побочные эффекты ингаляционных ГК

- **Кандидоз полости рта** - встречается (5-20%), и его можно избежать, полоская рот после ингаляции или принимая лекарство перед едой. При необходимости полоскать горло нистатином;
- **Охриплость голоса** - преходящую охриплость голоса следует учитывать у пациентов соответствующих профессий (учителей, певцов и др.);
- **Аллергические реакции кожи, век, носа** - которые можно предотвратить промыванием после ингаляции;
- **Обострение гастритов** при длительном применении,
- **Раздражение слизистой полости рта;**
- **парадоксальный бронхоспазм;**
- **Ингибирование гипоталамо-надпочечниковой системы** (более 2mg/день).

Метилксантины при бронхообструктивных заболеваниях легких

- **Короткого действия (6-8ч):** teofilina, aminofilina, doxofilina

- **Пролонгированные препараты:**

Длительного действия (до 12ч): teo-dur, teotard, retafilin, durofilin, unilair, teograd, teopes, teobilong, theo SR, spofilin retard

Сверхдлительного действия (до 24 ч): teo-24, teodur-24, unifil, eufilong, dilatran

Метилксантины при бронхообструктивных заболеваниях легких

Механизм действия:

- Ингибируют неселективно ФДЭ (III и IV);
- Блокада аденозиновых рецепторов (A1 și A2);
- Ингибирование фосфоинозитид-3-линазы;
- Блокада входа Ca в гладкую мускулатуру;
- Активация гистон деацетилаз (ферменты регулирующие эксперссию генов)

Метилксантины при бронхообструктивных заболеваниях легких

- **Прямое бронходилатирующее действие**
- **Улучшения дыхания путем стимуляции центров продолговатого мозга**
- **Стимуляция мукоцилиарного клиренса;**
- **↑ сократимости диафрагмы и уменьшения чувства болей в подреберье**
- **уменьшения чувства одышки и ↑ толерантности к физической нагрузки**
- **Противовоспалительное действие**
- **Улучшение циркуляции и ↑ уменьшения чувства одышки**

Метилксантины при бронхообструктивных заболеваниях легких

Гемодинамические эффекты:

- ↑ сократимости миокарда;
- ↓ преднагрузки и давления наполнения;
- тахикардия;
- Расширение сосудов;
- ↓ вязкости крови..

ЦНС – стимулирующий эффект

ЖКТ – повышение секреции желудочного сока и пищеварительных ферментов;

Почки – диуретический эффект

Доксофиллин

- ксантин с избирательным бронхолитическим действием за счет:
 - ❖ селективного ингибирования фосфодиэстеразы PDE2A1 с увеличением концентрации цАМФ и активности протеинкиназы;
 - ❖ открытия K-каналов с бронходилатацией;
 - ❖ Взаимодействия с β 2-АР с расслаблением гладких мышц сосудов и бронхов;
- Оказывает противовоспалительное действие за счет:
 - ❑ ингибирование активности фактора агрегации тромбоцитов (TrA1);
 - ❑ антилейкотриеновое и антигистаминное действие;
 - ❑ уменьшение миграции нейтрофилов, лейкоцитов;
 - ❑ ингибирование медиаторов воспаления.
- Снижает потребность в глюкокортикоидах.
- Не взаимодействует с ферментами цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2E1 и CYP3A4), соответственно не взаимодействует с другими лекарствами, метаболизирующимися этими путями в печени.
- Практически не развиваются побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы и ЦНС.
- Форма выпуска – таб. 400 мг, назначаемые по 400 мг 2-3 раза/день.

Показания метилксантинов

При БА:

- **Приеме внутрь** – профилактики приступов и систематического лечения бронхообструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ, БА), когда неэффективны β -АМ, ГК, ингибиторы дегрануляции мастоцитов;
- **В/В:**
- Тяжелые приступы БА не купирующиеся бета-АМ, ГК в/в;
- Астматический статус не купирующиеся бета-АМ, ГК в/в;

Другие показания:

- Стимуляция дыхания (Cein-Stokes);
- Апноэ недоношенных новорожденных;
- Отек легких;
- мигрень;
- Комплексное лечение нарушений мозгового кровообращения;
- Комплексное лечение сердечной недостаточности, отеков сердечного или почечного генеза

Метилксантины при бронхообструктивных заболеваниях легких

Противопоказания :

- Повышенная чувствительность;
- Тахикардии, тахиаритмии;
- Желудочковые экстрасистолы;
- Выраженная артериальная гипотензия;
- Острый инфаркт миокарда;
- эпилепсия;
- Язвенная болезнь.

Предосторожности

- ↑ или ↓ АД;
- Поражения сердца;
- Заболевания печени;
- гипертироидизм;
- У пожилых;
- У маленьких детей.

Побочные эффекты метилксантинов

Концентрации 15-20 µg/ml:

- анорексия, тошнота, рвота, боли в эпигастрии (datorită acțiunii iritante și centrale);
- сердцебиение;
- тремор, головокружение, головные боли, нарушения сна.

Концентрации 20-35 µg/ml

- тахикардия, тахиаритмии;
- гипервентиляция;
- Боли в эпигастрии, обострение язвы;
- бессоница, беспокойство, возбуждение;
- тошнота, рвота;
- Приступы судорог.

Концентрации более 35 µg/ml

- Симптомы гипоксии мозга;
- угнетение;
- судороги;
- аритмии;
- Легично-сердечная недостаточность;
- гипергликемия.

Ингибиторы дегрануляции мастоцитов

- **Механизм действия.**
- Ингибирование ФДЭ \rightarrow \uparrow цАМФ \rightarrow \downarrow входа Са в клетку или усиление выхода из клетки или депонирование. \rightarrow \downarrow высвобождения гистамина и лейкотриенов и др. веществ из тучных клеток;
- \downarrow реактивность бронхов и устраняют бронхоспазм вызванный различными факторами;
- \downarrow активность фактора агрегации тромбоцитов (ФАТ) \rightarrow \downarrow накопление эозинофилов в легких и бронхоспазм;
- могут \downarrow проницаемость сосудов и \downarrow доступность аллергена и неспецифических веществ к гладкой мускулатуре

Ингибиторы дегрануляции мастоцитов

Показания к применению:

- Бронхообструктивные заболевания легких:
 - ❖ ХОБЛ
 - ❖ БА аллергическая (атопическая);
 - ❖ БА при физической нагрузке;
- Аллергический ринит;
- Аллергический конъюнктивит или кератит;
- Пищевая аллергия;
- Системный мастоцитоз и нарушения ЖКТ

Ингибиторы дегрануляции мастоцитов

Противопоказания :

- Астматический статус;
- Повышенная чувствительность;

Предосторожности

- Беременность и лактация;
- Дети до 5 лет (ингаляционная форма);

Ингибиторы дегрануляции мастоцитов– побочные эффекты

Кромогликат натрия:

- **Симптомы раздражения дыхательных путей с кашлем, бронхоспазмом;**
- **тошнота, неприятный вкус;**
- **артралгии;**
- **Аллергические реакции (крапивница, реже анафилактические или анафилактоидные реакции);**
- **Эозинофильная инфильтрация легких;**
- **дизурия.**

Кетотифен :

- **В начале лечения; седативный эффект, сноливость; ксеростомияе;**
тошнота, анорексия, запор, боли в эпигастрии;
- **головокружения;**
- **Повышение веса.**

Недокромил :

- **Головные боли, тошнота, горький вкус, неприятные ощущения в животе**

Антилейкотриеновые препараты при бронхообструктивных заболеваниях легких

Фармакодинамика

- Устраняют бронхоспазм в ранней и поздней стадии
- Устраняют бронхоспазм вызванный физической нагрузкой, холодным воздухом и салицилатами,
- Устраняют воспалительные процессы в бронхах с уменьшением эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации;
- Снижают миграцию эозинофилов и ↓ их содержание в крови;
- ↓ воспаление на уровне бронхов и их гипертрофию;
- ↓ гиперплазию желез и секрецию слизи и обструкции бронхов.

Антилейкотриеновые препараты при бронхообструктивных заболеваниях легких

Показания к применению:

- **Хронические обструктивные заболевания легких:**
 - ❖ **ХОБЛ;**
 - ❖ **БА у больных, которые не отвечают на ингибиторы дегрануляции тучных клеток и ингаляционные ГК;**
 - ❖ **БА, вызванная аспирин-индуцированной астмой и физической нагрузкой, которые не отвечают на кромогликат натрия и бета-АМ**

Дыхательные аналептики
Препараты которые рефлекторно или
прямо стимулируют центры дыхания или
сосудодвигательный

классификация

Центрального действия

- Cafeină benzoat sodică
- Pentetrazol
- Bemegrid
- Etimizol
- Camfor
- Sulfocamfocaină

Периферического
действия

- Cititon
- Lobelină

Смешанного
действия

- Niketamidă
- Carbogen

Дыхательные аналептики центрального действия.

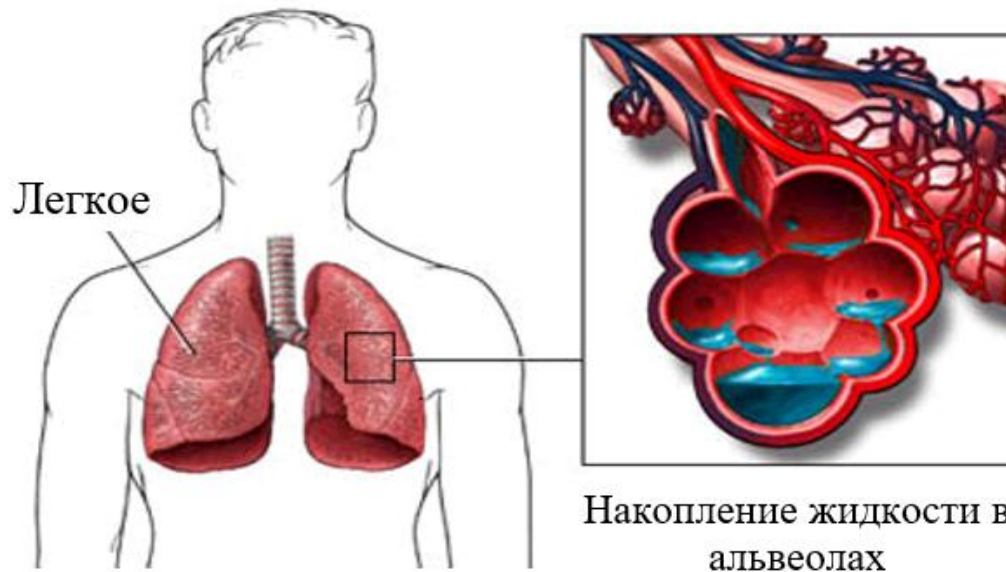
- Стимулируют ЦНС на субкортикальном и продолговатом уровне
- Малая широта терапевтического действия
- Малая длительность действия (2-3 ч)

Показания

- Асфиксия новорожденных;
- Хронические обструктивные бронхиты;
- После наркоза (усиливают выход их наркоза и стимулируют дыхание);
- Отравления легкой степени барбитуратами и наркотическими анальгетиками.

Препараты, применяемые при отеке легких

- **Отек легких - синдром обусловленный выпотом жидкости в альвеолы и межклеточное пространство**



Препараты, применяемые при отеке легких

Противовспенивающие препараты

- Пары этилового спирта 30-40% через маску у лиц в коме или 70-90% через катетер у лиц в сознании;
- **Antifomsilan** – спиртовой раствор 10% по 0,6-1 ml ингаляционно.

Устранение одышки

Наркотические анальгетики:

- Морфинă, fentanil, talamonal, trimeperidină

Устранение аритмий

- **Antiaritmice: lidocaina, procainamidă, verapamil**

Устранение бронхоспазма

(бронходилататоры) - Aminofilina 2,4%-10 ml i/v

Купирование гипоксии и нарушений

КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ

- *Inhalatie de O₂*

- *Oxiburat de Na*

- *Bicarbonat de Na*

Улучшение работы сердца

Сердечные гликозиды: **strofantină (0,05%) corglicon (0,06%), digoxina**

Снижение альвеолярно-капиллярной проницаемости
H1-антигистаминные – difenhidramină, quifenadina;
ГК – hidrocortizon, prednisolon, dexametazona

Дегидратация легких и уменьшение ОЦК
Furosemid acid etacrinic.

Снижение АД при нормо- или гипертензии
ганглиоблокаторы – trepiriu iodid; azametoniu bromid;
hexametoniu;
 α -АБ – fentolamină, proroхан;
nitroprusiat de sodiu;

При гипотензии

- 1) Альфа-АМ: fenilefrină; norepinefrină dopamină;
- 2) кровозаменители – dextran 40, 70; hidroxietilamidon.

Препараты сурфактанта

Легочный сурфактант:

- ❖ представляет собой липо протеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух — гликокалекс.
- ❖ синтезируется альвеолоцитами второго типа (АII), хранится в ламеллярных тельцах и секретруется в альвеолярное пространство.
- ❖ важнейшим свойством является его способность снижать поверхностное натяжение на границе воздуха и предупреждать ателектаз во время выдоха
- ❖ снижение поверхностного натяжения обеспечивается прежде всего фосфолипидами (ФЛ), среди которых наиболее значимы фосфатидилхолины (ФХ), особенно дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ).

Легочный сурфактант, выделенный из жидкости бронхоальвеолярного лаважа здоровых млекопитающих, содержит:

- **Липиды 90%** - 10—20% нейтральные липиды и холестерин, 80—90% — ФЛ; из ФЛ - 70—75% составляют ФХ, из которых -60—65%— ДПФХ и около 10% — фосфатидилглицерин, а также фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфоинозитидов и сфингомиелина
- **белка 10%** - 50% составляют четыре группы сурфактантассоциированных белков (САБ): САБ А, САБ В, САБ С и САБ Д.

САБ В и САБ С являются гидрофобными низкомолекулярными пептидами
САБ А и САБ Д - являются большими гидрофильными белками.

Препараты сурфактанта

I. Природные:

A. немодифицированные:

- ✓ alveofact;
- ✓ surfactant-BL;
- ✓ salfarctant (infasurf)

B. модифицированные:

- Surfactant TA (Surfacten);
- Beractant (Survanta);
- Poractant alfa (Curosurf) ;
- Surfactant HL10

C. человеческие:

- ☐ surfactant-HL;
- ☐ fluid amniotic.

II. Синтетические:

- ❖ pumactant (ALEC);
- ❖ colfosceril (exosurf);
- ❖ Lucinactant
(Sinapultide, Surfaxin);
- ❖ Lusupultide
(Venticute).

Показания препаратов сурфактанта

Дефицит и/или качественные изменения состава легочного сурфактанта:

- респираторный дистресс синдром новорожденных;
- синдроме острого повреждения легких;
- остром респираторном дистресссиндроме у взрослых;
- Пневмонии;
- Ателектазах:
- кистофиброзе поджелудочной железы,
- идиопатическом фиброзирующем альвеолите;
- лучевом повреждении легких;
- бронхиальной астме;
- хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- саркоидозе, туберкулезе и др.

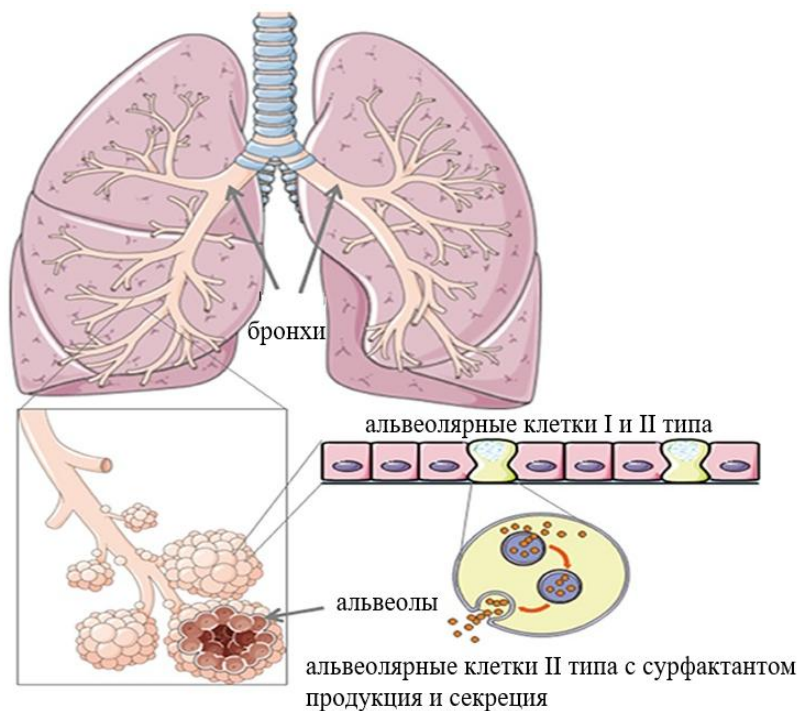
Сурфактант и SARS-CoV-2

- ❖ Вирусная инфекция и разрушение альвеолярных клеток привлекают иммунные клетки с развитием чрезмерной и интерстициальной альвеолярной экссудативной воспалительной реакцией.
- ❖ Шторм цитокинов и хемокинов вызывает разрушение легочной ткани с развитием тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).
- ❖ SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецептор фермента конверсии ангиотензина 2 (ACE2), который сильно экспрессируется на апикальной поверхности эпителия дыхательных путей, особенно в альвеолярных клетках типа II, с их разрушением.
- ❖ Повреждение альвеолярных клеток типа II резко снижает выработку легочного сурфактанта и его секрецию в альвеолярное пространство ⇒ ателектаз из-за дисфункции легочного сурфактанта ⇒ снижает оксигенацию крови, пневмония, фиброз легких, отек, снижение регенерации ⇒ дыхательной недостаточности.
- ❖ SARS-CoV-2 вызывает разрушение альвеолярных клеток типа II и лимфопению с массовым выбросом цитокинов ⇒ приводит к легочной недостаточности и смерти пациентов с тяжелыми формами COVID-19.

Сурфактант и SARS-CoV-2

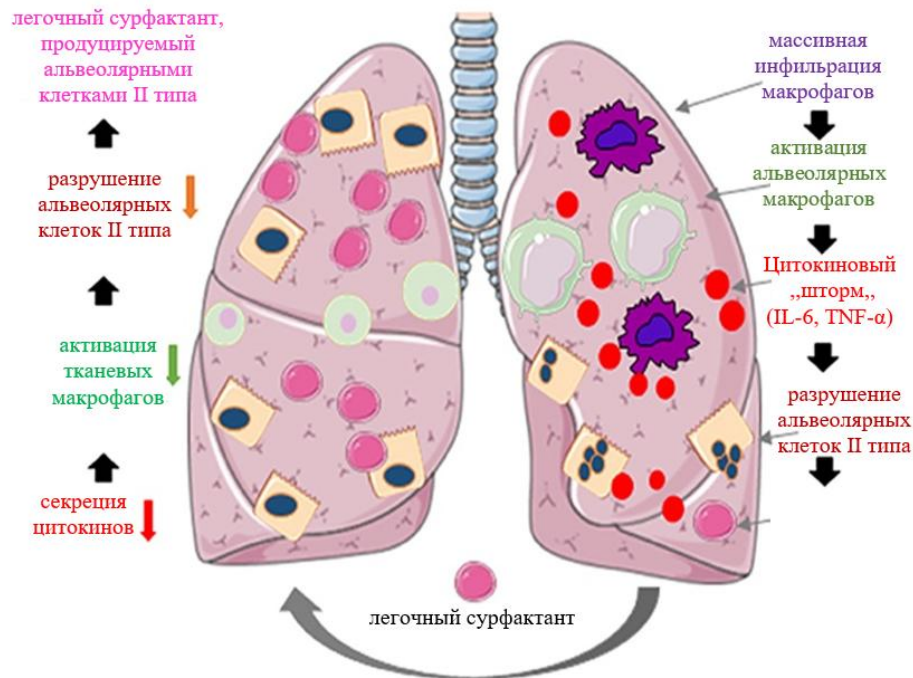
- Липофильная фракция легочного сурфактанта обладает противовоспалительными свойствами при интратрахеальном введении со снижением TNF- α и IL-6, которые повышаются у пациентов с тяжелыми формами COVID-19.
- Благоприятные эффекты терапии сурфактантами у пациентов с ОРДС, ассоциированных с COVID-19, вполне возможны, особенно при применении в начале лечения легочной недостаточности.
- Из-за недостаточности данных о противовоспалительных и защитных эффектах легких и острой необходимости поддерживающей легочной терапии, адъювантное лечение пациентов с пневмонией COVID-19 в отделении интенсивной терапии природными препаратами сурфактанта может быть предложено в дополнение к текущему стандарту интенсивной терапии ОРДС.
- Текущие данные свидетельствуют о том, что это повысит оксигенацию крови, уменьшит отек легких и чрезмерную воспалительную реакцию, обнаруженную при вскрытии легких пациентов с COVID-19.

Сурфактант и SARS-CoV-2



Вылеченное\ нормальное легкое

ОРЗ, ассоциированные с COVID-19



Модель легочной и альвеолярной морфологии. Легочный сурфактант производится альвеолярными клетками II типа.

Гипотетический механизм легочного сурфактанта для защиты легких при тяжелом ОРДС COVID-19. При COVID-19 ОРДС характеризуется массивной инфильтрацией макрофагов, активацией тканевых альвеолярных макрофагов и потенцированием выработки цитокинов в легких (цитокиновый «шторм»), что приводит к разрушению альвеолярных клеток типа II, вырабатывающих сурфактант, который оказывает противовоспалительное, противофиброзное действие. Экзогенный сурфактант может уменьшить воспаление и, таким образом, восстановить выживаемость легких.

