БРОНХОСПАЗМОДИЛАТАТОРЫ

## НЕЙРОТРОПНЫЕ

*1. АДРЕНОМИМЕТИКИ*

 неселективные *a , в*  адреномиметики

Адреналин

 неселективные *в1, в2*  адреномиметики

 Орципреналин = Астмопент =Алупент

 селективные β2-адреномиметики

  *средней продолжительности действия (до 6-8 часов)*

 Фенотерол = Беротек = Партусистен

 Тербуталин = Бриканил

 *длительного действия (до 12 часов)*

Кленбутерол=Контраспазмин

Сальметерол = Серевент

 Формотерол = Форадил

*2. СИМПАТОМИМЕТИКИ*

 Эфедрин в составе комбинированных препаратов:

 Бронхолитин

 Солутан

*3. М-ХОЛИНОЛИТИКИ*

 Ипратропиума бромид = Атровент

 Тиотропиум бромид=Спирива.

 *4. КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ*

Беродуал = (Ипратропиума бромид + Фенотерол)

Серетид (сальметерол +флютиказон)

МИОТРОПНЫЕ = ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ = МЕТИЛКСАНТИНЫ

 Теофиллин

препараты теофиллинапролонгированного действия Теопэк

 Теотард

 Аминофиллин = Эуфиллин

 Эуфилонг

 ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ БАВ (биологически активных веществ) МЕДИАТОРОВ АЛЛЕРГИИ» = СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Кромоглициевая кислота = Кромолин натрия = Интал

 Недокромил = Тайлед

 Кетотифен = Задитен

 комбинированные препараты

Дитэк = (фенотерол + кромоглициевая к-та)

### АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

блокаторы лейкотриеновых рецепторов

 Зафирлукаст=Аколат

 Монтелукаст=Сингуляр

 Пранлукаст

блокатор липооксигеназы

Зилеутин

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ для ингаляционного применения

Беклометазон= Бекотид=Альдецин

 Флунизолид=Ингакорт

 Будесонид=Пульмикорт

 Флютиказон=Фликсотид

 ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

## УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ БРОНХИАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

рефлекторного действия

 Трава термопсиса

 Корень алтея = Мукалтин

 Корень солодки = Ликвиритон

 Плоды аниса

 Корень истода

 прямого действия

 Иодиды: Натрия йодид, Калия йодид.

## РАЗЖИЖАЮЩИЕ БРОНХИАЛЬНЫЙ СЕКРЕТ = ИСТИННЫЕ МУКОЛИТИКИ

 Ацетилцистеин

 *Химотрипсин*  сейчас практически не используется

УМЕНЬШАЮЩИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ СЛИЗИ

 Карбоксиметилцистеин = Мукодин

## СТИМУЛИРУЮЩИЕ ОБРАЗОВАНИЕ СУРФАКТАНТОВ ЛЁГКИХ

Бромгексин = Бисолвон

 Амброксол = Лазолван

## РЕГИДРАТАНТЫ БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА

Гидрокарбонат натрия

 Эфирные масла

 ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

## ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

агонисты опиатных рецепторов

 Этилморфин

 Декстрометорфан в составе комбинированных препаратов: Туссин плюс,

 Гликодин

 Кодеин в составе комбинированных апрепаратов:

Коделак

 Кодтерпин

 прочие

Глаувент = Глауцин

 Окселадин = Тусупрекс

## ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Преноксдиазин = Либексин

 СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ

 центрального действия

 Этимизол

 Кофеин

 Бемегрид

 Кордиамин

 рефлекторного действия

 Цититон

 Лобелин

 ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Кашель представляет собой защитный рефлекс, с помощью которого осуществляется самоочищение трахеобронхиального дерева.

Кашель регулируется *различными типами кашлевых рецепторов*

в центральных и

периферических дыхательных путях.

Стимулирующие факторы: холодовое раздражение, различные газы, медиаторы воспаления, бронхоспазм, действующий через механорецепторы.

Противокашлевые средства - вещества, способные угнетать кашлевой рефлекс

- в центральном звене

- за счет воздействия на чувствительные окончания в дыхательных путях

Показания:

- мучительный непродуктивный кашель,

- кашель, обусловленный анатомо-патологическими изменениями

 в гортани, глотке или бронхах,

- при лихорадочных состояниях

 (*кашель, повышая внутригрудное давление,*

 *приводит к перегрузке в работе сердечно-сосудистой системы*).

- инструментальные исследования, операции на органах груди.

Применение противокашлевых средств не показано,

если оно ведет к нарушению выделения мокроты

 (*мокрота может накапливаться в бронхах,*

 *становится более вязкой,*

 *создаются предпосылки для перехода острого воспаления в хроническое с повреждением*

 *слизистой*)

ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Полусинтетические алкалоиды опия

Механизм действия :

Подавление кашлевого рефлекса за счет

активации тормозных опиатных рецепторов на нейронах кашлевого центра,

что приводит к резкому снижению его чувствительности к рефлекторным влияниям.

Эффекты:

1. Противокашлевое действие.

2. Аналгезирующая активность.

Побочные эффекты:

1. Обстипационное действие на функцию кишечника (снижение моторики - запор)

2. Задерживают мочеотделение.

3. Несколько угнетают функцию дыхательного центра (не назначают детям до 2 лет)

4. Развитие лекарственной зависимости (медленнее, чем от морфина). -

Применение:

По узким показаниям при мучительном непродуктивном кашле

- Тяжелые травмы грудной клетки

- Рак легких и бронхов

- Пневмоторакс

*Кодеин* Классический эталон сравнения при исследовании новых препаратов.

Длительность противокашлевого действия - 3-4 часа (в дозе 15-20 мг).

*Кодтерпин*  Кодеин + отхаркивающие средства натрия гидрокарбонат и терпингидрат.

*Коделак* Кодеин 0,008 , натрия гидрокарбонат 0,2, [корень солодки](http://amt.allergist.ru/sinonim/qkstrakt_solodki.html) 0,2, трава термопсиса 0,02.

*Этилморфин*  В 1,5-2 раза сильнее кодеина.

Неопиоидные препараты центрального действия

Противокашлевое, гипотензивное, спазмолитическое действие.

Не угнетают дыхание

Не угнетают моторику кишечника

Нет привыкания и лекарственной зависимости.

До еды 1-3 раза в сутки.

## *Глауцин*

Алкалоид растения Glaucinum flavum (Мачок желтый)

Более избирательно влияет на кашлевой центр.

По силе действия примерно равен кодеину.

Обладает спазмолитическим действием на гладкомышечные клетки полых органов.

Не препятствует секреции бронхиальных желез и отхаркиванию.

Умеренная противовоспалительная активность

Уменьшает отек слизистой бронхов.

Применяют в зависимости от характера процесса

-либо короткими циклами (3-5 дней),

-либо более длительными (до20-30 дней)

Лекарственной зависимости не вызывает.

Обладает умеренным гипотензивным действием.

Переносится хорошо.

Может вызывать: сонливость, дисфорию, слабость.

Входит в состав сиропа *Бронхолитин* (глауцин+эфедрин+масло шалфея+лимонная кислота).

*Окселадин (Тусупрекс)*

Не оказывает угнетающего влияния на дыхательный центр.

Побочные эффекты: тошнота,боль в эпигастрии, сонливость.

ПРЕПАРАТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Источником кашлевого рефлекса является раздражение хемо- и механорецепторов

-вагуса в слизистой трахеи и бронхов или

-верхнего гортанного нерва в стенке глотки.

Пути фармакологического воздействия:

-защита слизистой оболочки (алтей, эфирные масла)

 дает незначительный противокашлевой эффект

- избирательное воздействие на чувствительные окончания

*Либексин=Преноксдиазин*

При приеме внутрь через 30-40 минут и длится до 4-5 час (дольше, чем опиатов).

Механизм действия сложен и включает

1. Местноанестезирующее действие (не уступает кокаину)

2. Спазмолитическое миотропное действие на бронхи (превосходит папаверин)

3. Умеренное N-холинолитическое действие на афферентные хеморецепторы бронхов и легких

4. Имеет незначительное действие на кашлевой центр.

Во избежание анестезии слизистой оболочки полости рта проглатывают не разжевывая.

Применение:

При заболеваниях легких и верхних дыхательных путей (катары, бронхиты, бронхопневмонии).

 ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Эффективность мукоцилиарной очистительной функции зависит от:

- исправности работы *реснитчатого эпителия* слизистой бронхов

- количества и состава *слизи,*

 выделяемой перибронхиальными железами и бокаловидными клетками

- *серозного секрета*, образующимся в бронхиолах

Смысл терапевтического применения отхаркивающих средств в том,

чтобы устранить элемент бронхиальной обструкции,

когда кашлевой толчок и недостаточная мукоцилиарная функция

приводят к неэффективному отхождению мокроты.

При острых и хронических бронхитах, а также при бронхиальной астме

образуется вязкий мукозный секрет.

При хронических воспалительных процессах

мукоцилиарный транспорт прекращается из-за дегенерации реснитчатого эпителия.

При определенных условиях воздействие аллергена подавляет мукоцилиарный транспорт на несколько дней.

Отхаркивающие препараты назначаются с целью:

- Понизить вязкость мокроты и улучшить ее отделяемость.

- Повысить активность эпителия слизистой бронхов.

- За счет улучшения дренажа снизить содержание в бронхах инфекта (возбудителя инфекции) и

 улучшить газообмен.

- Ослабить воспалительные явления и раздражение чувствительных окончаний в слизистых.

Терапия отхаркивающими и муколитическими препаратами должна начинаться как можно раньше, чтобы предупредить раздражение слизистых и задержку мокроты.

*В начальном периоде острых респираторных заболеваний*

Секретируется скудная, вязкая, преимущественно слизистая мокрота,

которая трудно отделяется от поверхности бронхов и трахеи и плохо откашливается.

Основу составляют нити из легко набухающих

-кислых мукополисахаридов и

-гликопротеинов.

Эти нити связаны между собой.

Гликопротеины могут образовывать дисульфидные связи и

формировать сетчатый конгломерат.

Для улучшения отхаркивания мокроты необходимо ее разжижение.

Разжижения можно добиться путем :

-стимуляции секреции воды и электролитов,

-нейтрализации кислых мукополисахаридов щелочами,

-деполимеризации гликопротеинов в результате разрыва дисульфидных мостиков,

 -уменьшения поверхностного натяжения и липкости мокроты.

*При обострении хронических заболеваний*

Идет образование многокомпонентной плотной, обычно гнойной мокроты

с высоким содержанием

-белковых и нуклеиновых полимеров,

-детрита эпителия (кашицеобразный продукт распада тканей),

-воспалительных клеток,

-микроорганизмов.

Откашливание и хороший дренаж бронхов возможны лишь при условии

-лизиса образующих сетчатую основу белковых составляющих мокроты и

-систематического активного ее удаления.

Это предупреждает деструкцию мерцательного эпителия с последующим его замещением плоскоклеточным и постоянным ухудшением физиологической дренажной функции,

формированием бронхоэктазов (*расширений ограниченных участков бронхов вследствие воспалительно-дистрофических изменений их стенок*).

## УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ БРОНХИАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

## Рефлекторного действия

Содержат растительные сапонины и алкалоиды, которые раздражают слизистые оболочки

При приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка.

После резорбции раздражают рвотный центр продолговатого мозга.

Раздражение рвотного центра всегда сопровождается усилением секреции слюнных, желудочных и бронхиальных желез, разжижением мокроты и облегчением ее откашливания - активация вагусных влияний.

Выход лизосомальных ферментов из бокаловидных клеток увеличивается незначительно, и

протеолиз белковых компонентов мокроты идет слабо.

Поэтому отхаркивающие данной группы несколько улучшают отделение умеренно вязкой мокроты слизистого характера.

При наличии в бронхах плотных сгустков, не поддающихся простому разжижению, они неэффективны.

Действие непродолжительно, требуется частый прием (каждые 2-4 часа).

Повышение дозы может вызывать рвоту.

## Прямого действия

Ионы йода (после ингаляций или всасываясь после приема внутрь)

-быстро и активно секретируются бронхиальными железами и

-увеличивают выделение ими воды,

-ускоряют разжижение мокроты

-усиливают функцию мерцательного эпителия.

К йоду у больных бывает повышенная чувствительность

(йодизм - насморк, кашель, кожные сыпи, боль в суставах,

угнетение функции щитовидной железы, увеличение ее размеров).

### РАЗЖИЖАЮЩИЕ БРОХИАЛЬНЫЙ СЕКРЕТ

Препараты осуществляют прямой активный лизис белковых компонентов мокроты.

Это приводит к снижению вязкоэластичных свойств мокроты и улучшает ее отхождение.

## *Ацетилцистеин=Мукосольвин=АЦЦ*

Синтетический препарат.

Содержит сульфгидрильные группы.

Восстанавливает дисульфидные связи гликопротеинов.

Разрывает связи и деполимеризует белковые компоненты мокроты до легко отделяемых или растворимых обрывков.

Снижает вязкость и эластичность мокроты.

Уменьшает синтез гликопротеидов в эпителии бронхов.

Препарат разжижает гной.

Одновременно увеличивается секреция жидкого компонента эпителием бронхов и пневмоцитами.

Не обладает агрессивным действием на ткани и не расширяет имеющихся дефектов слизистой

(в отличие от протеолитических ферментов).

Необходимо избегать соприкосновения растворов ацетилцистеина с металлами и резиной, так как образуются сульфиды.

Основной муколитическоий препарата при хронических бронхитах и пневмониях, бронхоэктатической болезни, при проведении бронхоскопических исследований.

Применение

1. Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся повышенной вязкостью мокроты

с присоединением гнойной инфекции

(острый и хронический бронхит, пневмония, бронхоэктазия, муковисцедоз).

2. Профилактическидля предотвращения осложнений при операциях на дыхательных органах, а также после эндотрахеального наркоза.

3.При бронхоскопии для промывания бронхиального дерева.

Аэрозольные ингаляции 4-8 мл 10% раствора

(ампульный раствор разводят в 2 раза солевым раствором).

До 3-6 раз в сутки (в зависимости от тяжести процесса).

Обычно 2-3 раза в сутки(в течение 15 - 20 мин)

При использовании в виде аэрозоля – сильное и быстрое действие.

*Но у тяжелых больных, не способных активно откашливать мокроту, может привести к ее*

*накоплению в просвете бронхов и развитию острой дыхательной недостаточности.*

*В этих случаях необходимы активная аспирация мокроты и позиционный дренаж*.

Внутритрахеально вводят по 1 мл 10 % раствора каждый час (медленно)

Для промывания бронхов при лечебной бронхоскопии используют 5 - 10 % раствор.

Внутримышечно. При невозможности применения раствора в виде ингаляций и внутритрахеально

(при травмах дыхательных путей, коматозном состоянии ), а также в детской практике.

Взрослым внутримышечно по 1 - 2 мл 10 % раствора 2 - 3 раза в день; детям грудного возраста - из расчета 10 - 15 мг/кг 2 раза в день; детям старше 1 года - по 0,5 - 1 мл 10 % раствора 2 раза в день.

Длительность лечения зависит от характера и течения заболевания; обычно курс лечения продолжается 1 - 2 недели.

При необходимости вводят препарат внутривенно.

 *Для взрослых 10 мл 5 % раствора. Через 30 - 90 мин после введения облегчается отделение мокроты, которую удаляют откашливанием или отсасыванием. Действие препарата в однократной дозе продолжается 2 - 4 ч.*

*При курсовом лечении вводят по 10 мл 5 % раствора 2 раза в сутки в течение 7 - 10 дней*.

! Препарат иногда провоцирует бронхоспазм

 (противопоказан больным с астматическим бронхитом)

Осторожно применять при склонности к легочным кровотечениям,

заболеваниям печени, почек, надпочечников, в 1 триместре беременности.

Препарат обычно хорошо переносится.

При работе с препаратом следует пользоваться *стеклянными сосудами*, избегая соприкосновения с металлами и резиной (возможно образование сульфидов с характерным запахом).

Смешивание растворов ацетилцистеина с растворами антибиотиков и протеолитических ферментов нежелательно во избежание инактивации препарата.

Затем 1-2 ингаляции в неделю или в виде «горячего напитка» из порошка,

растворенного в горячей воде 1-3 раза в день.

Таблетки, порошок для приготовления растворов для приема внутрь.

*Химотрипсин* Непосредственно растворяют белковые компоненты гноя, отложения фибрина.

Применяются редко. Применяют осторожно, так как могут усугубить свежие морфологические изменения в бронхах и легочной ткани, провоцировать кровотечения и аллергические реакции, в том числе бронхоспазм и анафилактический шок.

### УМЕНЬШАЮЩИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ СЛИЗИ

*Карбоксиметилцистеин=Мукодин*

Уменьшает образование слизи и

уменьшает обтурацию (закрытие просвета полого органа) просвета бронхов.

Применение: при хронических заболеваниях бронхов и легких.

### СТИМУЛИРУЮЩИЕ ОБРАЗОВАНИЕ СУРФАКТАНТОВ

1.Увеличивают число и секреторную активность лизосом бокаловидных клеток эпителия

-с освобождением ферментов, гидролизующих белковые компоненты мокроты,

 кислые мукополисахариды

-повышают секрецию воды.

2.Усиливают образования эндогенных *сурфактантов*.

Это поверхностно-активное вещество липидо-белково-мукополисахаридной природы.

 Синтезируется в альвеолярных клетках. Выстилает внутреннюю поверхность легких.

Сурфактант способствует регулированию реологических свойств бронхолегочного секрета,

улучшает его продвижение по эпителию и облегчает выделение мокроты из дыхательных путей

3.Препараты повышают опосредованно мукоцилиарный транспорт,

повышают секрецию гликопротеидов,

восстанавливают соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты.

Бромгексин

Аэрозольные ингаляции (2 мл 0,2% раствора разводятся солевым раствором).

при острых инфекциях и обострениях хронических заболеваний.

Смягчение кашля и разжижение мокроты уже через 10-15 минут. Эффект несколько часов.

Раствор и таблетки (эффект через 24 часа, пик через 5-10 дней)

и в сочетании перорально + ингаляционно.Хорошо переносится, нет астматических реакций.

В печени превращается в активное вещество амброксол. Назначают по 4-8 мг 3 раза в сутки.

*Амброксол*  Активнее, чем бромгексин

Применяют внутрь, ингаляционно, внутримышечно или внутривенно.

Отхаркивающее и слабое противокашлевое действие.

*Внутрь по 0,015-0,03 2-3 раза в сутки,. Эффект через 30 минут, продолжается 6-12 часов.*

*Ингаляционно раствор(0,015 в 2 мл)*

*Внутривенно или внутримышечно по0,0 3-0,045 2-3 раза в день при тяжелых состояниях.*

Побочные эффекты:

Диспептические явления, аллергические реакции.

Противопоказаны в 1 триместре беременности.

РЕГИДРАТАНТЫ БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА, ЭФИРНЫЕ МАСЛА.

Применяют в виде ингаляций.

Увеличивают содержание воды в секрете, мокрота становится более жидкой и легче отходит.

Гидрокарбонат натрия

Оказывает прямое нейтрализующее и разрыхляющее действие на кислые мукополисахариды мокроты и уменьшает ее вязкость.

*Эфирные масла - Анисовое, Эвкалиптовое.*

Оказывают на воспаленные слизистые мягчительное и противовоспалительное действие.

Эфирные масла в малых дозах вызывают гиперемию слизистой оболочки бронхов и повышение секреции бронхиальных желез.

Применяют в начале заболевания со скудным отделяемым

В высоких дозах – сужение сосудов слизистой оболочки бронхов и уменьшение секреции слизи.

**Выбор отхаркивающих средств в зависимости от свойств мокроты**

|  |  |
| --- | --- |
| *Реологические свойства мокроты* | *Наиболее эффективные препараты* |
| Высокие вязкоэластические | Ацетилцистеин, Мукодин, Протеолитические ферменты |
| Высокие адгезионные | Препараты, стимулирующие образование сурфактанта, регидратанты секрета |
| Неизмененные, но снижена скорость мукоцилиарного транспорта | Отхаркивающие рефлекторного действия *Бета-адреномиметики, Метилксантины,*  |

 БРОНХОСПАЗМОДИЛАТАТОРЫ

Тонус гладких мышц бронхов регулируется различными рецепторами:

Бета-2 адренорецепторы.

*Их активация приводит к расширению бронхов.*

Бета-2 рецепторы функционируют через активацию аденилатциклазы, что приводит к

-увеличению в гладкомышечной клетке уровня цАМФ,

-снижению поступления в клетку ионов кальция и расслаблению гладких мышц бронхов.

При бронхиальной астме имеет место т.н. «функциональная бета-адреноблокада»:

 снижение количества бета-2 рецепторов

 функциональная переориентировка бета-2 рецепторов в альфа-рецепторы.

М3-холинорецепторы.

*Их активация* *приводит к бронхоспазму.*

Выделяющийся из окончаний блуждающего нерва ацетилхолин вызывает

активацию гуанилатциклазы, которая переводит гуанилаттрифосфат в цАМФ.

В результате повышается вход кальция в клетку, активируются протеинкиназы с фосфорилированием внутриклеточных белков, усиливается взаимодействие актина и миозина и возникает бронхоспазм.

Функционально М-холинорецепторы в бронхах связаны с холодовыми рецепторами и ирритантными рецепторами. Эти воздействия при астме также провоцируют бронхоспазм.

Рецепторы медиаторов аллергии и воспаления (гистамин, серотонин, пептидолейкотриены)

Бронхиальная астма может рассматриваться как вариант воспаления с аллергическим компонентом.

Различные аллергены (экзо- и эндогенные)

стимулируют выработку В-лимфоцитами иммуноглобулинов класса Е (реагины), которые –

-фиксируются на мембране тучных клеток (мастоциты) в бронхах и

-вызывают увеличение входа кальция в эти клетки с последующей их дегрануляцией

(выброс спазмогенных веществ - гистамина, серотонина, лейкотриенов).

 Гистаминовые Н1-рецепторы.

 *Их активация приводит к спазму бронхов.*

Гистамин активирует гистаминовые рецепторы,

 что приводит к увеличению образования в клетке цГМФ и

 повышению концентрации свободных ионов кальция.

 Гистамин также вызывает отек бронхов

 Он расширяет легочные сосуды, увеличивает проницаемость эндотелия с

 транссудацией белков и других компонентов плазмы,

 что приводит к отеку слизистой бронхов.

 При бронхиальной астме не функционирует механизм,который уменьшает выброс гистамина.

 На мембране тучной клетки имеется Н2-рецептор (ауторецептор),

 Серотониновые рецепторы.

 *Их активация приводит к брохоспазму и отеку слизистой бронхов.*

 Лейкотриеновые рецепторы.

 *Их активация приводит к брохоспазму и отеку слизистой бронхов.*

 Пептидолейкотриены (ЛТD4, С4, Е4) в бронхах действуют через Cys LT1 рецепторы

 с увеличением входа кальция в гладкомышечную клетку, что приводит к бронхоспазму

 (в 1000 раз активнее, чем гистамин), повышению секреции слизи и отеку.

Аденозиновые рецепторы (пуриновые рецепторы).

*Их активация приводит к брохоспазму.*

Аденозин - продукт разрушения цАМФ фосфодиэстеразой.

Действуя через свои рецепторы в бронхах аденозин модулирует активность аденилатциклазы и вызывает бронхоспазм.

Аденозин также увеличивает выброс гистамина из тучных клеток.

АДРЕНОМИМЕТИКИ

Общее в действии всех адреномиметиков –

их способность взаимодействовать с бета 2 - адренорецепторами бронхов.

Гипотеза патогенеза бронхиальной астмы

Наиболее аргументированной считается *развитие «функциональной бета-адреноблокады».*

В норме

Распределение бета-адренорецепторов по органам и тканям неравномерное.

В бронхах преимущественно содержатся бета 2 -адренорецепторы.

Бета-рецептор находится во взаимодействии с аденилатциклазой.

При его стимуляции эндогенными катехоламинами аденилатциклаза активируется.

Это запускает процесс образования циклического АМФ (ц-АМФ) из АТФ.

Ц-АМФ выполняет функцию эндогенного посредника бронходилятации.

В результате его образования закрывается кальциевый канал в мембране и

тормозится поступление ионизированного кальция (Са2+) в клетку,

активируется связывание внутриклеточного Са2+ в саркоплазматическом ретикулуме.

Уменьшение содержания Са2+ приводит к снижению активности АТФ-азы и прекращению выработки энергии для мышечного сокращения.

Это обеспечивает расслабление гладкой мышцы.

*Образовавшийся ц-АМФ гидролизуется фосфодиэстеразой с образованием биологически неактивного соединения 51-АМФ, который идет вновь на образование АТФ.*

При бронхиальной астме

Функциональная бета-адреноблокада выражается в

-нарушении чувствительности бета-адренорецепторов к катехоламинам,

-уменьшении количества бета-адренорецепторов на эффекторных клетках,

-функциональной «переориентации» бета-рецепторов в альфа-рецепторы.

Возникает нарушение равновесия между альфа- и бетарецепторами бронхов.

Эндогенные катехоламины (особенно норадреналин), стимулируя эти альфа-адренорецепторы, усиливают бронхоконстрикторные реакции.

*Повышение активности альфа-адренорецепторов при бронхиальной астме связывают с конкуренцией аденилатциклазы и аденозинтрифосфатазы за один и тот же субстрат - АТФ,*

*что приводит к снижению уровня ц-АМФ и бронхоспазму.*

Адреномиметики

Стимулируют бета-адренорецепторы

-непосредственное расширение гладких мышц дыхательных путей и

 расширение дыхательных путей

Действуют и на иммунологические реакции:

-подавляют реакцию антиген-антитело,

-уменьшают синтез и выход из тучных клеток медиаторов анафилаксии.

*Адреналина гидрохлорид*

Адреналин быстро разрушается в желудке, поэтому вводится только парэнтерально.

Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Оказывает быстрое бронхорасширяющее действие.

Эффект непродолжителен вследствие быстрой инактивации.

После подкожного или внутримышечного введения

бронхи начинают расширяться уже через 3-10 минут, длительность действия 40 минут.

Применение:

При бронхоспазме в настоящее время крайне ограничено в связи с большим числом побочных реакций (повышение АД, гипергликемия, задержка мочи, увеличение ЧСС, расширение зрачка).

Чаше всего применяют при анафилаксии.

## *БЕТА 2-АДРЕНОМИМЕТИКИ*

Наиболее часто для купирования бронхоспазма применяют ингаляционные адреномиметики, особенно селективные по отношению к бета 2-адренорецепторам.

Они эффективно устраняют практически все виды бронхоспазма.

Чаще используются в виде ингаляций.

Применение:

-Купирование бронхоспазма – препараты короткого/средней продолжительности действия.

 *Аэрозоли начинают действовать через 1-5 минут и расширяют бронхи на 2-6 часов*.

 *Оптимальная дозировка - 2 ингаляционные дозы препаратов.*

-Профилактика приступов – препараты длительного действия.

 *Стойкое расширение бронхов более, чем на 12 часов.*

 *Улучшается функция легких, облегчается течение бронхиальной астмы.*

Длительное лечение бета-адреномиметиками приводит к

-постепенному снижению чувствительности бета 2 -адренорецепторов и

-ослаблению лечебного эффекта.

Попытка увеличения дозы опасна развитием побочных реакций.

*Синдром «рикошета»*

Клинически проявляется

-вначале уменьшением времени эффективной бронходилятации

-в последующем - бронхоспазмом на фоне ингаляции этих препаратов.

Появление «синдрома рикошета» обусловлено

-десенситизацией бета-адренорецепторов бронхов

 в результате действия больших доз препаратов.

*При этом*

 *-повышается активность КОМТ*

 *(которая мало участвует в процессах деактивации препаратов этой группы)*

 *-усиливается ацидоз.*

*В итоге*

 *-образуются эндогенные бета-блокирующие соединения,*

 *число которых увеличивается с увеличением дозы адреномиметиков.*

 *-возрастает активность альфа-адренорецепторов, что усиливает бронхоконстрикцию*

Для профилактики подобных осложнений не следует превышать дозировку адреномиметиков

(4-6 ингаляционных доз).

*Синдром» «запирания легких»*

 Клинически проявляется

 -одышкой из-за нарушения дренажной функции бронхов.

 Связано с

 -вазодилятацией сосудов подслизистого слоя бронхов (также есть бета-2 адренорецепторы)

 -стазом крови

 -заполнением мелких бронхов экссудатом из плазмы.

Не назначают препараты пациентам с нестабильной стенокардией, аритмиями, со стойкой артериальной гипертензией, выраженной сердечной недостаточностью, при тиреотоксикозе.

Значительно меньше, чем адреналин и эфедрин увеличивают частоту сердечных сокращений,

лишь кратковременно повышают АД.

При передозировке появляются аритмии, увеличивается потребность миокарда в кислороде.

Длительность бронхорасширяющего действия препарата зависит от

-химической структуры

-пути введения

При ингаляции бета –адреномиметиков

больной проглатывает 90% дозы препарата

(т.е. метаболизм происходит как и приеме внутрь).

При парентеральном введении бета –2 адреномиметики

оказывают влияние и на мелкие бронхи,

что особенно важно при тяжелой степени обструкции,

особенно сопровождающейся затруднением эвакуации вязкого секрета

из просвета дыхательных путей и набуханием слизистой оболочки бронхов.

При внутривенном введении 50% препарат выводится в неизмененном виде.

При приеме внутрь – в основном в виде метаболитов.

#### Побочные эффекты

*Неселективные*

Тахикардия

Аритмия

Учащение приступов стенокардии

Селективные

Повышение концентрации глюкозы в крови

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХОСПАЗМОДИЛАТАТОРОВ

Β2-адреноблокаторы

По выраженности эффекта:

формотерол>сальметерол>изопреналин> сальбутамол

По способности препятствовать развитию отека легких

(связано со способностью блокировать транспорт белков через эндотелиальные клетки)

сальметерол >формотерол

Длительность действия

Зависит от:

-химической структуры

-пути введения

Отсутствуетзависимость между концентрацией препарата в крови и длительностью бронхорасширяющего действия.

(период выведения сальбутамола –15 мин, а длительность бронхорасширяющего действия -3 час)

При пероральном приеме

Наиболее полно всасываются: изопреналин, сальметерол, сальбутамол.

Препараты выводятся в виде метаболитов.

При внутривенном введении

50% изопреналина, сальбутамола, тербуталина выводится в неизмененном виде.

***Фенотерол*** является высокоэффективным бронхолитиком для лечения бронхиальной астмы и других заболеваний, сопровождающихся обратимым сужением дыхательных путей, таких как обструктивный бронхит с эмфиземой легких или без таковой. При профилактическом применении предотвращает бронхиальную обструкцию, вызываемую физическим напряжением.
*После ингаляционного применения действие Фенотерола наступает в течение нескольких минут и длится до 8 часов.*В качестве токолитического средства применяется внутрь и внутривенно. Фенотерол оказывает релаксирующее действие на мышцы матки за счет стимуляции бета-андренергических рецепторов и подавления сокращений, являющихся преждевременными или слишком интенсивными. Фенотерол обладает двумя особыми преимуществами. Во-первых, он эффективен даже в низких дозах. Во-вторых, как стимулятор преимущественно бета-рецепторов, он оказывает значительно более выраженный эффект на матку, чем на сердечно-сосудистую систему. Наряду с понижением тонуса и сократительной активности миометрия, улучшает маточно-плацентарный кровоток, что приводит к увеличению концентрации кислорода в крови плода.

После приема внутрь фенотерол полностью всасывается из ЖКТ.
***Сальбутамол***

Молекула небольшой длины, гидрофильна,

поэтому он легко растворяется в жидкости, покрывающей эпителий бронхов,

быстро (в течение нескольких минут) связывается с рецепторами, но

сравнительно быстро вымывается из связи с ними.

Это объясняет быстрое начало и небольшую длительность действия препарата.

Применяют при бронхиальной астме и других заболеваниях дыхательных путей, протекающих со спастическими состояниями бронхов.

Выпускают в аэрозольных алюминиевых баллонах с дозирующим клапаном,

распыляющим при каждом нажатии 0,1 мг препарата (в виде мелкодисперсных частиц, размер которых не превышает 5 мкм).

*Для купирования начинающегося приступа удушья ингалируют 1 - 2 дозы аэрозоля. В тяжелых случаях, если через 5 мин после ингаляции первой дозы не наступит ощутимое улучшение дыхания, можно ингалировать еще 2 дозы аэрозоля.*

*Последующие ингаляции производят с промежутками 4 - 6 ч (не более 6 раз в сутки).*

Выпускаются также таблетки, содержащие по 0,002 или 0,004 сальбутамола.

*Назначают по 1 таблетке 3 - 4 раза в день.*

*Для применения в акушерской практике в качестве токолитического средства.*

*Сальметерол*

Препарат длительного действия.

Взаимодействует не только с активным центром β2-адренорецептора, но и с прилегающим к нему участком, что расширяет область контакта препарата с рецептором.

Наличие кислородного радикала в молекуле препарат придает ей гибкость и способствует присоединению или освобождению от связи с рецептором, что позволяет избежать постоянного и длительного контакта с рецептором и уменьшить количество побочных эффектов.

Молекула длинная, очень липофильная (в 10 тыс. раз больше, чем у сальбутамола).

Практически не задерживается в жидкости на поверхности эпителия, сразу накапливается в мембране.

В связи с этим начало действия – через 30 минут, длительность – более 12 часов.

Ингаляционно. Для профилактики приступов бронхиальной астмы, в т.ч. ночных, обычная доза для взрослых и детей старше 12 лет - 2 ингаляции дважды в день (утром и вечером).

Для профилактики бронхоспазма, спровоцированного физической нагрузкой - 2 ингаляции не менее чем за 30-60 мин перед физическими упражнениями.

Серетид Комбинированный препарат (сальметерол +флутиказона пропионат )

Сальметерол предотвращает возникновение бронхоспазма.

Флутиказон улучшает легочную функцию и предотвращает обострения.

*Формотерол*

Препарат длительного действия.

В молекуле препарата в отличие от гидрофильных препаратов короткого действия,

один фрагмент гидрофильный, а другой липофильный.

Это объясняет быстрое начало и большую длительность действия.

Действие начинается в первые минуты (это позволяет купировать приступы бронхиальной астмы).

Препарат проникает в более глубокий гидрофобный слой клеточной мембраны, откуда постепенно выделяется и повторно взаимодействует с рецептором

Бета-адреноблокаторы короткого действия в дозированных аэрозолях и в виде сухого порошка для ингаляций – средства выбора для купирования приступов бронхиальной астмs/

При ночных приступах предпочтительней препараты длительного действия любой формы.

При парентеральном введении препараты оказывают влияние на мелкие бронхи, что особенно важно при тяжелой степени бронхиальной обструкции, особенно сопровождающейся затруднением эвакуации вязкого секрета из просвета дыхательных путей и набуханием слизистой оболочки бронхов.

Для купирования тяжелых приступов эффективна ингаляция раствора сальбутамола (0,0025-0,005 ) с помощью небулайзеров.

Симпатомиметики

При избыточном применении неселективных адреностимуляторов может развиться синдром "рикошета" - усиление бронхоспазма в результате накопления продуктов метаболизма адреномиметиков, вы­зывающих блокаду β2-адренорецепторов.

*В период обострения бронхиальной астмы усиливается кардиотоксическое действие симпатомиметиков. С возрас­том чувствительность к β-адреностимуляторам снижается, в то же время усиливается аритмогенное действие адреномиметиков.*

*Эфедрина гидрохлорид*

Симпатомиметик, стимулирует альфа- и бета-адренорецепторы.

Вызывает высвобождение норадреналина из пресинаптических окончаний,

в результате чего косвенно стимулируются все виды адренорецепторов.

По сравнению с адреналином

-меньше активирует альфа-адренорецепторы,

-соответственно меньше повышает АД.

При приеме внутрь действие наступает через 30-50 минут, длительность действия 2-6 часов.

Хорошо проникает через ГЭБ.

Может вызывать привыкание и пристрастие..

Применение:

Купирование и профилактика приступов удушья при всех вариантах бронхиальной астмы.

Редко используется самостоятельно из-за побочных эффектов.

Входит в состав различных комбинированных препаратов: Теофедрин, Солутан, Бронхолитин.

#### Побочные эффекты

Вызывает сужение сосудов, повышение АД, расширение бронхов, расширение зрачка, торможение перистальтики кишечника. Оказывает специфическое стимулирующее влияние на ЦНС.
При пероральном применении эффект наступает через 15-30 мин и продолжается 3-5 часов.

Применяют внутрь за 30-40 мин до еды, запивая достаточным количеством воды.

Обычно назначают взрослым по 0.025-0,05 2-3 раза в день.

При внутримышечном введении действие препарата проявляется через 10-20 мин и продолжается 30 мин - 1 час.

М-ХОЛИНОЛИТИКИ

В регуляции бронхиального тонуса большое значение имеет парасимпатическая нервная система.

Холинергический рецептор связан с гуанилатциклазой.

Ацетилхолин, взаимодействуя с рецептором, активирует этот фермент,

что усиливает образование циклического ГМФ из ГТФ.

В результате стимулируется поступление Са 2+ в клетку,

то есть развивается эффект, прямо противоположный эффекту ц-АМФ.

Ионизированный кальций, содержание которого в клетке возрастает, активирует протеинкиназы

и способствует фосфорилириванию белков.

В результате этих процессов развивается бронхоспазм.

Холинергические рецепторы тесно связаны с ирритантными, холодовыми и другими рецепторами.

При их блокаде происходит не только бронходилятация, но и предупреждается появление бронхоспазма в ответ на вдыхание мелкодисперсной пыли, при контрастном изменении температуры вдыхаемого воздуха.

Наиболее часто применяют ингаляционные холинолитики.

Препараты плохо растворимы в липидах, практически не проникают через биологические мембраны и не всасываются с поверхности слизистой оболочки бронхов.

Побочные эффекты: Сухость во рту

*Проглатываемая часть плохо всасывается из ЖКТ, системные побочные эффекты не развиваются.*

*Ипратропиума бромид = Атровент*

Начало действия через 30 минут, продолжительность действия 5 часов.

Применение:

Профилактика и лечение бронхоспастического синдрома при хроническом обструктивном бронхите, острой и хронической пневмонии.

*После однкратной ингаляции максимальная концентрация в плазме крови – через 0,5 – 2 часа.*

*При внутривенном, внутримышечном, пероральном введении – через 5,15,80 мин соответственно.*

*Для купированя приступа бронхиальной астмы – вдыхать через небулайзер.*

***Тиотропиум бромид*** Медленная диссоциация препарата с М3-рецепторами гладкомышечных клеток и слизеобразующих элементах дыхательных путей объясняет значительную продолжительность действия препарата (1 раз в сутки). ***Беродуал*** Сочетание в беродуале бронхорасширяющего действия препаратов, влияющих на разные фармакологические «мишени», позволяет получить более выраженный бронхолитический эффект при меньшей дозе ***фенотерола*** и ***беротека***. Особенно показан для купирования острых приступов удушья. Обычное применение для взрослых и детей — 1-2 дозы аэрозоля 3 раза в день. *Выпускается также раствор беродуала для ингаляций при помощи ручного распылителя или электрораслылителя. Разовая доза составляет от 2 до 8 капель, что соответствует 0,1—0,4 мл; 1 мл содержит 0,0025 ипратропиум-бромида и 0,005 фенотерола гидробромида. Правила использования дозированного аэрозоля Беродуал:*
 *Перед использованием в первый раз - встряхнуть баллон и дважды нажать на клапан аэрозоля.*

* снять защитный колпачок;*

* если аэрозольный баллончик не использовался более трех дней, перед применением следует однократно нажать на клапан до появления облака аэрозоля;*

* сделать медленный, глубокий выдох;*

* обхватить губами наконечник; баллон должен быть направлен дном кверху;*

* производя максимально глубокий вдох, одновременно быстро нажать на дно баллона до высвобождения одной ингаляционной дозы;*

* на несколько секунд задержать дыхание, вынуть наконечник изо рта и медленно выдохнуть;*

* надеть защитный колпачок.*

*ПРЕПАРАТЫ МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ= ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ*

 *= МЕТИЛКСАНТИНЫ*

Механизм

1. Ингибируют фосфодиэстеразу, что приводит

к накоплению ц-АМФ в гладких мышцах,

что сопровождается

-снижением сократительной способности мышц,

-уменьшением содержания ионов кальция внутри клеток,

-расслаблением бронхов и снятием бронхоспазма.

2. Кроме того, ксантины блокируют аденозиновые рецепторы,

выполняющие в бронхах спазмогенную функцию.

3. Ксантины оказывают также стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток и уменьшают высвобождение медиаторов аллергических реакций, способствующих бронхоспазму.

*Теофиллин*

Плохо растворим в воде (это затрудняет парентеральное применение).

### Основные эффекты

Теофиллин вызывает широкий спектр фармакологических эффектов.

-Улучшение бронхиальной проводимости вследствие снятия бронхоспазма, стабилизации мембран

 тучных клеток.

-Слабое диуретическое действие вследствие увеличения почечного кровотока и снижения

 канальцевой реабсорбции натрия.

-Увеличение коронарного кровотока, обусловленное расширением коронарных сосудов.

-Снижение давления в малом круге кровообращения вследствие расширения артериол и венул.

-Возбуждение дыхательного центра.

-В связи с тем, что препарат одновременно расширяет сосуды большого кровообращения и

 возбуждает сосудодвигательный центр продолговатого мозга, влияние на АД вариабельно.

### Применение

Раньше считался препаратом выбора при бронхиальной астме.

Назначается для систематического лечения бронхиальной астмы и для профилактики приступов бронхоспазма внутрь в таблетках (4 раза в сутки).

При передозировке препарата могут возникнуть эпилептоидные припадки.

Для предупреждения подобных побочных явлений не рекомендуется применять препарат длительно.

Проникает в плаценту и в грудное молоко.

***Теопэк*** Таблетки теофиллина пролонгированного действия.Тэопэк содержит 0,3 теофиллина в сочетании с композиционным полимерным носителем.
Более стабильно поддерживают эффектив­ную концентрацию препарата в крови и снижают токсический эф­фект. Пролонгированное действие имеет особое значение для профилактики ночных приступов удушья, так как терапевтическая концентрация теофиллина поддерживается в течение 10 - 12 часов. Пролонгированные препараты способны предупредить приступ удушья в ответ на физическую нагрузку.

В отличие от симпатомиметиков метилксантины минимально уг­нетают раннюю реакцию бронхов на антиген, но вызывают почти пол­ную блокаду поздней астматической реакции.

*Применяют в качестве бронхолитического средства: при бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите, обструктивной эмфиземе легких и др.
Принимают внутрь после еды, запивая водой. Таблетку можно делить пополам, но нельзя размельчать (разжевывать) и растворять в воде. В первые 1 - 2 дня препарат назначают по 0,15 (1/2 таблетки по 0,3) 1 - 2 раза в день с интервалом 12 - 24 ч, в последующем разовую дозу увеличивают до 0,3 2 раза в сутки. Продолжительность лечения 2 - 3 месяца и более.*

*Аминофиллин = Эуфиллин*

Содержит 80% теофиллина и 20% этилендиамина, что повышает растворимость в воде.

Этилендиамин усиливает спазмолитическую активность и способствует растворению препарата.

Применяется внутрь 3-4 раза в сутки.

В отличие от теофиллина растворим в воде и может вводится внутривенно.

Внутримышечно и подкожно препарат не вводят из-за медленного появления эффекта, малой концентрации препарата в крови и болезненности в месте ведения.

При внутривенном струйном введении бронходилятирующий эффект эуфиллина развивается через 10-15 минут, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 2 часов.

При приеме таблетки внутрь эффект отмечается через 30 минут, продолжительность 5 часов.

Применение:

1. Для купирования приступа бронхоспазма внутривенно (медленно) при астматическом статусе.

При бронхиальной астме препараты принимают внутрь.

2.Для купирования церебральных сосудистых кризов атеросклеротического происхождения и улучшения мозгового кровообращения, уменьшения внутричерепного давления и отека мозга при ишемических инсультах, а также при хронической недостаточности мозгового кровообращения. 3.Препарат улучшает почечный кровоток и может быть использован при наличии соответствующих показаний.

Способ введения зависит от особенностей случая: при острых приступах бронхиальной астмы и инсультах вводят внутривенно, в менее тяжелых случаях - внутримышечно или внутрь.

*Внутрь взрослые принимают по 0,15 после еды 1 - 3 раза в день. Длительность курса лечения - от нескольких дней до нескольких месяцев. В вену вводят взрослым медленно (в течение 4 -6 мин) по 5 - 10 мл 2,4 % раствора, которые предварительно разводят в 10 - 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.*

### Побочные эффекты

Как правило возникают при повторном сведении внутривенно или внутрь.

Быстрое внутривенное ведение терапевтических доз иногда вызывает

внезапную смерть (из-за аритмии).

При приеме внутрь: раздражение слизистой оболочки желудка, головные боли, бессонница,

тахикардия, аритмии.

При хроническом отравлении – эпилептические припадки.

СРЕДСТВА, ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ «МЕДИАТОРОВ АЛЛЕРГИИ» = СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Эти препараты не обладают непосредственным бронхорасширяющим действием.

Они уменьшают выход биологически активных веществ в кровь из «депо».

 Применение:

Только для профилактики приступов бронхоспазма, систематического лечения бронхиальной астмы в основном аллергической природы.

Препараты этой группы предупреждают развитие

-аллергической реакции немедленного типа (обусловленной выделением медиаторов анафилаксии

 в результате контакта сенсибилизорованной тучной клетки с аллергеном)

-поздней иммунологиеской реакции.

*Кромоглициевая кислота = Интал = Кромолин*

-препятствует дегрануляции мастоцитов и выходу из них биологически активных веществ.

-стабилизирует мембрану, обладая противокальциевым действием.

Препарат препятствует формированию гиперчувствительности замедленного типа.

Применение:

Применяется ингаляционно. (Плохо всасывается при приеме внутрь).

Назначают при бронхиальной астме, при аллергическом рините.

Наиболее неприятный побочный эффект - раздражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей, что проявляется сухим кашлем.

Более эффективен у пациентов молодого возраста без деструктивных изменений в легких.

*Действие препарата наиболее выражено при атопической форме бронхиальной астмы, но эффект наблюдается также при инфекционно-аллергической форме заболевания, при астматическом бронхите.*

*Препарат применяют в виде порошка в капсулах (0,02) для ингаляций. Распыление порошка и его вдыхание производят при помощи специального карманного турбоингалятора ("Спингалер"), в который помещают капсулу с препаратом. При нажатии на верхнюю часть (крышку) ингалятора капсула прокалывается и порошок при вдыхании поступает в дыхательные пути. Для опорожнения капсулы требуется 4 энергичных вдоха. Ингаляции производят ежедневно. Начинают с 1 капсулы 4 раза в день с промежутками 4 - 6 ч.*

*Недокромил = Тайлед*

В 4-10 раз превосходит кромолин-натрий по способности предот­вращать бронхоспастическую реакцию.

-Препятстствует высвобождению гистамина, лейкотриена, ПГD2 и др. биологически активных веществ из тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, тромбоцитов, лимфоцитов.

-Оказывает защитное действие в отношении анти­генных раздражителей, физических и химических факторов, при нейрогенном воздействии.

Рекомендуется для длительного при­менения, развитие эффекта - постепенное.

*Не рекомендуется приме­нять беременным и женщинам в период кормления грудью.свойствам.*

Применение:

Применяется ингаляционно.

Профилактика и лечение разных форм бронхиальной астмы, астматических бронхитов.

Более выраженная противовоспалительная активность, чем у Кромоглициевой кислоты (в 5-10 р)

Препарат недокромила натрия - *тайлед -* *аэрозоль в дозаторе -4 мг/доза. По 1 дозе 2-4 раза в день. При тяжелом течении заболева­ния может рекомендоваться временное увеличение дозы в 2 раза в начале лечения (до получения эффекта).*

*Кетотифен = Задитен*

-стабилизирует мембрану тучных клеток и базофилоцитов (антианафилактическая активность)

-активирует гистаминазу печени, ускоряя разрушение гистамина,

-частично блокирует Н 1 -гистаминорецепторы.

Назначается внутрь. (хорошо всасывается) Начало действия - через 2 часа и до 12 часов.

Есть седативное действие.

Применение:

Специфическая область применения препарата - атопическая форма бронхиальной астмы с экстрапульмонарными проявлениями аллергии, например пищевой (крапивница, дерматит).

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Все бронходилататоры эффективны при легких и средней тяжести формах бронхиальной астмы, но часто малоэффективны при тяжелом ее течении.

В этих случаях назначают гормональные глюкокортикоидные препараты.

Глюкокортикоидная недостаточность может быть одной из причин развития или обострения аллергического воспаления в бронхах и легких.

Основными эффектами глюкокортикоидов, используемыми для коррекции бронхообструктивного синдрома, являются противовоспалительное, иммуносупрессивное действие.

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов заключается в подавлении всех фаз воспаления, в особенности фазы пролиферации.

Подавление воспаления обеспечивается стабилизацией клеточных и субклеточных мембран.

Глюкокортикоиды уменьшают выход протеолитических ферментов из лизосомы, тормозят образование свободных радикалов и нормализуют перекисное окисление липидов в мембранах.

Глюкокортикоиды подавляют высвобождение медиаторов воспаления.

Ограничивая попадание моноцитов в очаг, глюкокортикоиды препятствуют их участию в пролиферативной фазе воспаления.

Иммунодепрессивное действие.

Заключается в снижении количества Т-лимфоцитов в крови, чем ограничивается влияние Т-хелперов на В-лимфоциты и продукцию иммуноглобулинов класса Е.

Снижают чувствительность тканей к гистамину, стабилизируют мембраны тучных клеток, предотвращая клетки от дегрануляции, снижают образование иммунных комплексов.

Лечение бронхообструктивного синдрома проводится глюкокортикоидами в дозах намного превосходящих физиологическую потребность организма в этих гормонах.

Этим добиваются преодоления резистентности органов и тканей к эндогенным гормонам, подавления аллергического воспаления на клеточном и органном уровне.

Побочные эффекты глюкокортикоидов: угнетение функции коры надпочечников, ульцерогенный эффект, развитие синдрома Иценко-Кушинга, синдром отмены, нарушения водно-электролитного баланса в виде гипокалиемии и задержки натрия и воды, активация инфекции, остеопорозы.

Применение

В лечении бронхиальной астмы следует отдавать предпочтение ингаляционным стероидам, даже если некоторым больным их будет недостаточно. В таких случаях высокие дозы ингаляционных стероидов следует сочетать с низкими дозами пероральных КС. При дли­тельном приеме ингаляционных КС обострение астмы предпочтитель­нее лечить короткими курсами пероральных (или парентеральных) КС. Схема лечения ингаляционными кортикоидами предусматривает дос­таточно высокую начальную дозу с последующим ее снижением.

*Беклометазон = Бекотид*

У больных с бронхиальной астмой чаще всего развивается тканевой тип глюкокортикоидной недостаточности.

В этом случае местное применение глюкокортикоидов ведет к нормализации нарушенного кортизолзависимого процесса в месте аллергического воспаления.

При этом способе введения системные побочные эффекты, как правило, не возникают.

Эффект препарата развивается постепенно.

При длительном применении может развиться кандидоз полости рта.

Применение:

При бронхиальной астме (когда неэффективны обычные бронходилятаторы и кромолин-натрий), аллергических ринитах.

*Флунизолид = Ингакорт*

Ингаляционная форма.

Применение: Для местной терапии бронхиальной астмы.

АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ СРЕДСТВА

Лейкотриены

синтезируются из арахидоновой кислоты под действием 5-липооксигеназы в нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, тучных клетках.

Лейкотриены вызывают:

-отек слизистой оболочки дыхательных путей

-изменение секреции слизи

-инфильтрацию стенок бронхов

-увеличивают проницаемость мелких сосудов.

*Классификация*

1.Прямые ингибиторы 5-липооксигеназы (*Зилеутон*).

3.Антагонисты рецепторов сульфидопептидых лейкотриенов *Зафирлукаст, Монтелукаст*

*Зилеутон*

Селективный и обратимый ингибитор 5-липооксигеназы, уменьшает образование сульфидопептидных лейкотриенов.

Оказывает бронхорасширяющее действие. Таблетки по 300 и 600 мг.

Начало действия через 2 часа. Длительность действия - 5 часов.

Предупреждает развитие бронхоспазма, вызванного аспирином и холодным воздухом.

Особенность - короткий период полувыведения, что требует 4-х кратного приема в течение суток.

*Зафирлукаст=Аколат*

Высокоселективный конкурентный и обратимый блокатор лейкотриеновых рецепторов ЛТД4.

Предотвращает повышение проницаемости сосудов и проникновение эозинофилов в дыхательные пути (вызываемое лейкотриенами).

Снижает содержание клеточных и внеклеточных факторов воспалительной реакции в дыхательных путях, индуцированной антителами.

Предотвращает или уменьшает бронхоспазм, вызываемый различными видами провокаций: физической нагрузкой, холодным воздухом, различными антителами (пыльца).

Эффективен у больных аллергическим ринитом.

Хорошо всасывается при приеме внутрь (2 раза в сутки). Выпускается в виде таблеток по 0,02 .

Начало действия через 2 часа. Длительность действия - 4-5 часов.

Препарат обычно переносится хорошо. Безопасность у детей до 12 лет пока не установлена.

Применяют для профилактики приступов бронхиальной астмы и поддерживающей терапии.

*Монтелукаст=Сингуляр*

Существенно улучшает течение заболевания у больных аспириновой астмой,

которая плохо контролируется ингаляционными и пероральными глюкокортикоидами.

Выпускается в виде таблеток по 0,01 г и жевательных таблеток по 0,005 г (1 раз в сутки).

Хорошо переносится. Детям до 5 лет препарат не назначают (нет данных).

Применяют для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

*Антилейкотриеновые соединения обладают*

-противовоспалительным

-бронхорасширяющим действием.

Применение

-базисные средства первого ряда при лечении астмы легкого течения.

-больным БА средней тяжести и тяжелого течения для снижения дозы и уменьшения числа побочных эффектов глюкокортикоидов.

Другие показания: аспириновая астма, астма физического усилия.

Дополнительное преимущество - таблетированные формы (прием 1-2 раза в сутки), что позволяет использовать их у больных с низкой техникой ингаляций (дети, пациенты пожилого возраста).

БРОНХОСПАСТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ дыхательных путей наблюдаются при:

 хронических бронхитах

 хронических пневмониях

 вдыхании раздражающих паров и газов

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БРОНХИТА

Острый бронхит Хронический бронхит

1. Паровые ингаляции 1. Химиотерапия инфекции

 с добавлением эфирных масел 3-4 раза в день

 по 15-20 минут 2. Аэрозольные солевые ингаляции

 с добавлением муколитических препаратов

1. Либексин (АЦЦ, бромгексин) поочередно

 Глауцин 3-6 раз в день по 15-20 минут

 Стоптуссин

 3. Бронхолитики в составе ингаляций или

1. Бромгексин внутрь дополнительно

 (или аэрозольные ингаляции при тяжелых формах)

 4. Либексин в малых дозах

1. При повышенном тонусе бронхов - или стоптуссин

 бронхолитики (в составе ингаляций) только при перераздражени кашдевого

 центра

1. По показаниям - химиотерапия

### БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Для этого заболевания характерны явления бронхоспазма.

Хроническое заболевание.

Клинически проявляется приступами удушья вследствие сужения (обструкции) бронхов.

Формы бронхиальной астмы: инфекционно-аллергическая

 неинфекционно-аллергическая (атопическая)

Роль в патогенезе принадлежит биологически активным веществам.

Используются вещества, расширяющие бронхи.

При бронхоспастических состояниях предпочтительнй ингаляционный путь введения

Спрей-баллоны обеспечивают дозированное поступление препарата.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ АСТМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА

Усиление и учащение приступов удушья может быть предшественником развития опасного для жизни состояния - астматического статуса.

Астматический статус может сохраняться от нескольких часов до трех-пяти суток.

Ингаляционная терапия дает медленный эффект.

Оптимальный способ введения препаратов - инъекции в вену, под кожу.

-отмена препаратов симпатомиметического действия (если они использовались в лечении) -обязательное назначение глюкокортикостероидов. Медикаментозная терапия складывается из следующего:

- глюкокортикоиды,

- борьба с обезвоживанием,

- устранение бронхоспазма,

- коррекция кислотно-щелочного состояния,

- оксигенотерапия.ИНГАЛЯТОРЫ

### Дозированные ингаляторы

Состоят из контейнера (баллончика) и системы клапанов,

позволяющих осуществлять выход из баллончика строго определенному количеству препарата

в каждой дозе для ингаляции.

Препарат смешан с газом, находится под давлением.

Недостатки:

-Необходима синхронизация вдоха и нажатия на клапан баллончика (сложно для 15% пациентов).

-85% препарата оседает в носоглотке даже при правильном использовании.

**Дозированные ингаляторы, активируемые вдохом**

В ответ на вдох автоматически через 0,2 сек происходит высвобождение препарата.

Увеличивает легочную депозицию аэрозоля почти в 2 раза.

Возможно использование пациентами, которым трудно пользоваться баллончиками с клапаном

 (пожилые люди, дети).

**Дозированный ингалятор со спейсером**

Спейсер – дополнительное устройство (насадка на загубник ингалятора).

Оптимальны спейсеры большого объема (750 мл).

Не требуется четкой координации вдоха и нажатия на клапан аэрозольного баллончика.

Крупные частицы осаждаются на стенках спейсера, а не в ротовой полости

(как при использовании простого дозированного ингалятора) –

уменьшается раздражающее действие на дыхательные пути.

Недостаток:

-Громоздкость

-Электростатический заряд на сиенках пластиковых спейсеров снижает доставку пепарата

 в дыхательные пути

**Порошковые ингаляторы (ингаляторы сухой пудры)**

Сложные разнообразные по конструкции устройства (спинхаллер, ротахаллер, дискхаллер).

Позволяют доставлять препараты в виде сухой пудры в бронхиальное дерево пациента с помощью воздушного потока, создаваемого вдохом.

Высокая интрабронхиальная депозиция препаратов.

Более дистальное распределение по бронхиальному дереву с достижением бронхов малого

 калибра.

Активация вдохом

Наличие счетчика доз

Недостаток:

-Для осуществления правильной ингаляции требуется создание мощного инспираторного потока.

Ингаляция с помощью небулайзера (от лат. «nebula» - туман, облачко)

Устройство, превращающее жидкое вещество в аэрозоль при помощи струи газа или ультразвука.

Возможна доставки в дыхательные пути большой дозы препарата.

Отсутствие необходимости в форсированных вдохах при ингаляции.

Отсутствие веществ, раздражающих дыхательные пути.

Использование небулайзера возможно в ситуациях, когда невозможно использование других

ингаляторов.

Недостаток:

-Большие размеры.

-Шумность.

-Большое время для подготовки аппарата к ингаляции.

-Высокая длительность ингаляции.

*При ингаляции препаратов через специальные приспособления эффект развивается быстро.*

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

1. Бронхоспазмодилататоры

## 2. Противовоспалительные средства

3. Отхаркивающие средства

##### 4. Противомикробные средства

 (только при наличии доказанного инфекционного процесса в бронхах)

АЛГОРИТМ ВЫБОРА

1. Для купирования редких приступов любого генеза – игаляции β-адреностимуляторов короткого действия.
2. Для купирования и профилактики приступов бронхоспазма – комбинированные препараты в ингаляциях (ипратропий бромид + фенотерол)
3. При учащении приступов (1-2 раза в неделю) или появлении ночных присупов удушья (даже редких – 1-2 раза в месяц) назначают β-адреностимуляторы длительного действия.

Препараты короткого действия применяют в момент развития приступа.

1. Для купирования тяжелых приступов препараты применяют через небулайзеры.
2. Внутривенно препараты применяют для купирования астматического статуса.

 Лечебный факультет

Список препаратов для выписывания по теме:

«СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ»

1.Фенотерол (Fenoterolum) = Беротек = Партусистен

 таблетки 0,05 №20 и аэрозольные баллоны 15 мл

2.Сальбутамол (Salbutamolum)

 таблетки 0,004 и аэрозольные баллоны 10 мл

3. Ипратропия бромид (Ipratropium bromidum)= Атровент

 аэрозольные баллоны по 15 мл

4. Беродуал (Berodualum)

 аэрозольные баллоны по 15 мл

5. Аминофиллин (Aminophyllinum) = Эуфиллин

 таблетки 0,15 №30, раствор 2,4% в ампулах по 10 мл

6. Кромоглициевая кислота (Cromoglicic acid) = Кромолин-натрий

 (Cromolyn sodium) =Интал

 капсулы 0,02 № 30

7. Тэофиллин (Teophullinum) = Тэопэк

 таблетки 0,3 №30

8. Бромгексин (Bromhexinum) драже по 0,08 № 50

9. Преноксдиазин (Prenoxdiasinum) = Либексин

 таблетки 0,1 №20

10. Кодеин *в составе комбинированных препаратов*

 Коделак (Codelac) таблетки №10

 Кодтерпин (Codterpinum) таблетки №10

11. Ацетилцистеин (Acetilcysteinum)

 таблетки 0,6 для приготовления растворов энтерального применения

12. Зафирлукаст (Zafirlukast) =Aколат

 таблетки, покрытые оболочкой по 0,02 и 0,04

 *по 0,0 02 2 раза в сутки за 1 час до еды или через 2 часа после еды*

**Бронхиальная астма**

Хроническое прогрессирующее воспали­тельное заболевание дыхательных путей, характеризующееся обрати­мой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов.

Воспалительная природа заболевания проявляется в морфологи­ческих изменениях стенки бронхов

-дисфункции ресничек мерцатель­ного эпителия,

-деструкции эпителиальных клеток,

-инфильтрации клеточными элементами,

-дезорганизации основного вещества,

-гиперпла­зии и гипертрофии слизистых и бокаловидных клеток.

Дительное течение воспалительного процесса приводит к необратимым морфофункциональным изменениям в виде

-резкого утолщения базальной мембраны,

-нарушения микроциркуляции и склероза стенки бронха.

*В основе патогенеза бронхиальной астмы* лежит *гиперреактивность бронхов*  (прямое следствие воспалительного про­цесса в бронхиальной стенке). Гиперреактивность бронхов - это свой­ство дыхательных путей отвечать бронхоспастической реакцией на разнообразные специфические (аллергические) и неспецифические (холодный, влажный воздух, резкие запахи, физическая нагрузка, смех и др.) стимулы, индифферентные для здоровых людей.

Неспецифическая гиперреактивность брон­хов является универсальным признаком астмы, чем выше гиперреак­тивность - тем тяжелее бронхиальная астма.

Бронхоспастический ответ на антигенное воздействие протекает в две фазы: раннюю и позднюю. В основе появления ранней реак­ции, развивающейся через несколько минут после антигенной стиму­ляции, лежит бронхоспазм, обусловленный выходом из тучных кле­ток биологически активных веществ (гистамин, лейкотриены и др.). Поздняя реакция характеризуется повышением неспецифической ре­активности бронхов и связана с миграцией в стенку бронхов клеток воспаления (эозинофилы, тромбоциты), выделением ими цитокинов и развитием отека слизистой бронхов.

Инфекционное воспаление бронхов часто приводит к поврежде­нию тканей бронхов и легких, появлению циркулирующих легочного антигена и иммунных комплексов с легочным антигеном, т. е. может способствовать развитию иммунопатологических изменений.

*При бронхиальной астме происходят изменения*

1) Местного им­мунитета - уменьшение концентрации иммуноглобулина в секрете бронхов.

2) Эндокринной системы - дисгормональные механизмы.

*Глю­кокортикоидная недостаточность способствует повышению уровня гистамина, снижению синтеза катехоламинов, повышению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, повышению выработки лейкотриенов, снижению чувствительности β-адренорецепторов к катехоламинам.*

*Развитию и прогрессированию бронхиальной астмы способству­ет повышение активности тиреоидных гормонов.*

3) Центральной и вегетативной нервной системы.

*Регуляция тонуса бронхиальной мускулатуры находится под контролем парасимпатической и симпатической нервной системы.*

*Стимуляция парасимпатического отдела вегетативной нервной систе­мы приводит к повышению тонуса бронхиальной мускулатуры, сти­мулирует секрецию слизистых желез дыхательных путей. Блуждающие нервы контролируют тонус мускулатуры преимущественно крупных и средних бронхов.*

Развитие бронхиальной астмы связы­вают с формированием патологического рефлекса, реализуемого че­рез блуждающий нерв и проводящего к выраженному и стойкому бронхоспазму.

Повышение тонуса симпатической нервной системы осуществ­ляется через адренорецепторы и суммарно дает бронходилатационный эффект.

Однако в бронхах находятся разные виды адренорецепторов - *α и β* .

Действие катехоламинов на α-адренорецепторы вызывает со­кращение гладкой мускулатуры.

На β2-адренорецепторы - расслаб­ление ее тонуса.

Таким образом, тонус бронхиальной мускулатуры, и, следовательно, состояние бронхиальной проходимости зависит от :

-сба­лансированности симпатической и парасимпатической иннервации бронхов

-от соотношения и активности адренорецепторов бронхиального дерева

4) Мест­ных клеточных и гуморальных реакций.

Центральной клеткой местного реагирования является тучная клетка.

Кроме нее в реакции принимают участие базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, тромбоци­ты, альвеолярные макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки.

Тучные клетки и другие участники реакции обладают большим набо­ром биологически активных веществ, регулирующих функцию эффекторных клеток на раздражение и обеспечивающих в норме адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды.

В условиях патологии эти же вещества приводят к значительным нарушениям.

Биологически активные вещества (БАВ) можно разделить на три группы:

-заранее синтезированные в клетке - гистамин, эозинофильный и нейтрофильный хемотаксические факторы, протеазы и др.;

-вторичные или вновь синтезируемые клеткой в процессе осуще­ствления реакции вещества - медленно реагирующая субстанция ана­филаксии, простагландины, тромбоксаны;

-вещества, образующие­ся вне тучных клеток, но под влиянием выделенных ими активаторов -брадикинин, фактор Хагемана.

Выделяющиеся и образующиеся биологически активные веще­ства вызывают:

 отек слизистой оболочки бронхов, утолщение базальной мембраны и появление в просвете бронхов вязкого секрета - т. е. поддерживают воспалительный процесс в бронхиальном дереве. Вме­сте с тем, взаимодействуя на волокна блуждающего нерва, биологи­чески активные вещества вызывают рефлекторный бронхоспазм.

*В стимуляции тучных клеток принимают участие иммунные и не­иммунные механизмы.*

*Иммунный механизм изменения реактивности бронхиального дерева лежит в основе атопической бронхиальной астмы. При этом попадающий в легкие аллерген взаимодействует с антителами IgE, фиксированными на тучных клетках бронхов. В результате этого реа­гирования (иммунологическая стадия аллергической реакции) про­исходит изменение проницаемости клеточных мембран (патохимическая стадия), связанное с активацией протеолитических ферментов, изменением метаболизма арахидоновой кислоты, соотношения цик­лических нуклеотидов в клетке, содержание ионов Са и др. Проис­ходит усиленное образование в тучных клетках БАВ, выброс их во внеклеточное пространство с развитием реакции тканей-мишеней -гладкая мускулатура, слизистые железы и др. (патофизиологическая стадия).*

*При неиммунных механизмах происходит стимуляция тучных клеток неиммунными факторами, т. е. нет первой стадии иммунной реакции. Остальные механизмы идентичны в обоих случаях.*

*При инфекционно-зависимой астме в реализацию бронхоспазма включается промежуточное звено - перибронхиальная воспалитель­ная реакция (инфильтрация нейтрофилами, эозинофилами, лимфо­цитами). Клетки этого воспалительного инфильтрата реагируют с бак­териальными агентами с выделением медиаторов типа лимфокинов, хемотаксических факторов и др. Образовавшиеся медиаторы действу­ют не на гладкую мускулатуру бронхов, а на тучные клетки и макро­фаги, которые выделяют медиаторы второго порядка - гистамин, про­стагландины, лейкотриены и др., которые и реализуют бронхоспазм, гиперсекрецию, отек, т. е. развитие приступа удушья.*

Астматический статус

Астматический статус - *крайнее проявление бронхиальной астмы*

Причины развития астмати­ческого статуса

- передозировка симпатомиметиков (бесконтрольный их прием более 6 раз в сутки);

- внезапное прекращение приема глюкокортикоидов;

- контакт с аллергеном (особенно с большой его концентрацией);

- обострение воспалительного процесса (особенно бронхолегочного);

- нервно-психическое или физическое перенапряжение;

-климато-погодные.факторы (изменение барометрического дав­ления, сырая, влажная и холодная погода, большая концентрация пыли и др.);

- неправильное проведение специфической гипосенсибилизации и др.

*Иногда причину развития астматического статуса не удается ус­тановить.*

Можно рассматривать астматический статус как

*каче­ственно новое состояние*, основными патогенетическими механизма­ми которого являются наряду с выраженным бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки бронхов и гиперсекрецией слизи- *полная блокада* *адренорецепторов бронхиального дерева,* выраженные гиперкапния, гипоксия, аноксия тканей, полицитемия и синдром острого легочно­го сердца.

Основные клинические критерии астматического состоя­ния:

 -возрастающая резистентность к терапии бронхолитиками симпатомиметического действия,

-развитие синдромов "рикоше­та" и "запирания" от их применения,

-выраженное кардиотоксическое действие симпатомиметиков (сердцебиения, боли в области сер­дца, аритмия, повышение АД);

-плохая переносимость ранее хорошо воспринимаемого эуфиллина (диспепсические расстройства, головные боли, боли в области сердца).

Прогрессирующая блокада β2-адренорецепторов приводит к нарушению функции мукоцилиарного аппарата *с продукцией вязко­го стекловидного секрета, закрывающего воздухоносные пути*. Одно­временно с этим усугубляется *отек слизистой оболочки бронхов*, уси­ливается *спазм бронхиальной гладкой мускулатуры*. Дополнительным фактором нарушения проходимости дыхательных путей является *экс­пираторный коллапс мелких и средних бронхов* в результате повыше­ния внутригрудного давления на выдохе.

При астматическом статусе развивается *гиповолемия* и *экстрацеллюлярная дегидратация*, на высоте астматического состояния раз­вивается *синдром диссеминированного внутрисосудистого свертыва­ния* (ДВС).

*Факторами риска ДВС-синдрома при бронхиальной аст­ме являются длительность и тяжесть астматического статуса, гормо­нальная зависимость, присоединение инфекции, особенно гнойной.*

Лечение астматического статуса строится на следующих основ­ных принципах:

-минимум лекарственных средств, только жизненно необходи­мые на данный момент -полная отмена препаратов симпатомиметического действия (если они использовались в лечении)

- обязательное назначение глюкокортикостероидов.

Медикаментозная терапия складывается из следующего:

- глюкокортикоиды,

- борьба с обезвоживанием,

- устранение бронхоспазма,

- коррекция кислотно-щелочного состояния,

- оксигенотерапия.

*Глюкокортикоиды* применяются одновременно парентерально (внутривенно) и внутрь. Доза для парентерального применения определяется клинической картиной. Однократная начальная доза (в пересчете на преднизолон) для внутривенного введения при I ста­дии астматического статуса – 0,06 – 0,090, при II стадии – 0,090 – 0,12, при III стадии – 0,12 – 0,15. При отсутствии или недостаточности эффекта (сохранение брон­хоспазма) через 0,5 - 1 час преднизолон вводится повторно в вену в той же дозе или в большей. Терапия проводится до полного ку­пирования астматического статуса. Так как при парентеральном вве­дении происходит обязательное связывание с белками крови, что как минимум наполовину снижает клинический эффект, то необхо­димо одновременно назначать перорально в суточной дозе 0,04 – 0,06 и более Целесообразно при сочетании путей введения использовать разные группы глюкокортикоидов. Выход больного из астматического статуса является показанием для снижения дозы. Еежедневное в течение 3-5 дней уменьшение дозы внутривенно вво­димого гормона наполовину с полной отменой. После этого также в течение 3-5 дней отменяется пероральный прием гормонов. *Для борьбы с обезвоживанием*, с целью усиления бронхиальной экссудации и улучшения тканевого обмена назначается введение дос­таточного количества жидкости – регидратация тканей. Лучше исполь­зовать 5%-ный раствор глюкозы и физиологический раствор. *Для улучше­ния микроциркуляции и предотвращения развития ДВС-синдрома* вводимые растворы гепаринизируют из расчета 5000 ЕД гепарина на 1 литр жидкости. При появлении эффективного кашля (с хорошим отхождением мокроты) и устранении бронхиальной обструкции ре­гидратация.прекращается. *Ликвидация бронхиальной обструкции* достигается применением эуфиллина. Начальная доза внутривенно *струйно* 5-6 мг/кг. После этого проводится внутривенное *капельное* введение препарата в дозе 0,9 мг/кг/час до улучшения состояния, а затем в той же дозе в тече­ние 6-8 часов. Суточная доза эуфиллина может достигать 2,0 . *Разжижение мокроты* достигается назначением йодистого калия (3%-ный раствор внутрь или 10%-ный раствор в/в - 5-10 мл). Отхаркивающие муколитики противопоказаны *Устранение ацидоза* достигается назначением щелочных растворов, парентеральное применение кото­рых возможно только под контролем рН кро­ви (должная величина не менее 7,3) Алкалоз значитель­но более губителен для клеток организма, чем ацидоз. Для астматического статуса свойственно развитие дыхательного и метаболического ацидоза.

***Оксигенотерапия*** - важный фактор в лечении астматического ста­туса, но следует помнить, что эффект ее будет зависеть от состояния бронхиальной проходимости.

***Лечение больных с III стадией астматического статуса*** должно проводиться в условиях реанимационного отделения, так как в этих случаях необходим чаще всего перевод больного на искусственную вентиляцию легких, промывание (лаваж) бронхов с отсасыванием бронхиальной слизи, нередко - длительная перидуральная блокада, фторотановый наркоз.

Скорая помощь при приступе бронхиальной астмы

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Обструкция дыхательных путей бывает четырех форм:** * острая бронхоконстрикция вследствие спазма гладких мышц;
* подострая – из-за отека слизистой дыхательных путей;
* обтурационная – при образовании слизистых пробок;
* склеротическая – в результате склероза стенки бронхов при длительном и тяжелом течении заболевания.

**Факторы риска развития бронхиальной астмы.**

|  |
| --- |
| ***Причинные факторы (аллергены):**** пищевые;
* бытовые;
* пыльцевые;
* эпидермальные;
* лекарственные;
* профессиональные;
* грибковые.
 |

|  |
| --- |
| ***Усугубляющие факторы:**** курение (активное и пассивное);
* загрязнение воздуха;
* респираторная вирусная инфекция (РВИ);
* паразитарные инфекции.
 |

|  |
| --- |
| ***Факторы, вызывающие обострение — триггеры.**** Причинные и усугубляющие факторы;
* респираторная вирусная инфекция;
* физическая нагрузка;
* холодный воздух;
* изменение погоды;
* стрессы.
 |

**Последовательность действий врача :** 1. Постановка диагноза
2. Определение степени тяжести обострения БА
3. Выбор препарата, его дозы и формы введения
4. Оценка эффекта лечения
5. Определение дальнейшей тактики ведения больного

**Диагностические критерии БА** - Жалобы и анамнез заболевания. Наличие приступов удушья или одышки, появление свистящих хрипов, кашля и их исчезновение спонтанно или после применения бронходилататоров и противовоспалительных препаратов. Связь этих симптомов с факторами риска БА (см. факторы риска БА). Наличие в анамнезе у больного или его родственников установленной БА или других аллергических заболеваний. -Клиническое обследование. Вынужденное положение, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры в акт дыхания, сухие хрипы, которые слышны на расстоянии и/или при аускультации над легкими. Тактика врача при лечении приступа бронхиальной астмы:* При осмотре необходимо по клиническим данным оценить степень тяжести обострения.
* При возможности ограничить контакт с аллергенами или триггерами.
* По данным анамнеза уточнить ранее проводимое лечение:
	+ бронхоспазмолитические препараты, пути введения; дозы и кратность назначения;
	+ время последнего приема препаратов;
	+ получает ли больной системные кортикостероиды, в каких дозах.
* Исключить осложнения (например, пневмонию, ателектаз, пневмоторакс)
* Оказать неотложную помощь в зависимости от тяжести приступа.
* Оценить эффект терапии (одышка, ЧСС, АД).

**Выбор препарата, дозы и пути введения**  -Селективные бета-2-агонисты адренорецепторов короткого действия (сальбутамол, фенотерол). -Холинолитические средства (ипратропиум бромид); их комбинированный препарат беродуал (фенотерол + ипратропиум бромид). -Глюкокортикоиды. -Метилксантины. **Селективные бета-2–агонисты короткого действия.** Эти препараты, обладая бронхоспазмолитическим действием, являются препаратами первого ряда при лечении приступов БА. Побочные эффекты: тремор рук, возбуждение, головная боль, компенсаторное увеличение ЧСС, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия. Относительные противопоказания к применению - тиреотоксикоз, пороки сердца, тахиаритмия и выраженная тахикардия, острая коронарная патология, декомпенсированный сахарный диабет, повышенная чувствительность к бета-адреномиметикам. **Холинолитические средства** Ипратропиум бромид применяется в случае неэффективности бета-2-агонистов, как дополнительное средство с целью усиления их бронхолитического действия, при индивидуальной непереносимости бета-2-агонистов, у больных с хроническим бронхитом **Системные глюкокортикоиды** Показания к применению при БА: -тяжелое и жизнеугрожающее обострение БА -купирование приступа удушья у пациента с гормонально-зависимой формой БА -анамнестические указания на необходимость применения глюкокортикоидов для купирования обострения БА в прошлом. Побочные эффекты: артериальная гипертензия, возбуждение, аритмия, язвенные кровотечения Противопоказания: Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, тяжелая форма артериальной гипертензии, почечная недостаточность. *Могут быть эффективны ингаляционные глюкокортикоиды (будесонид). Целесообразно использовать ингаляционные глюкокортикоиды через небулайзер.* **Метилксантины** Показания к применению: купирование приступа БА в случае отсутствия ингаляционных средств или как дополнительная терапия при тяжелом или жизнеугрожающем обострении БА. Побочные эффекты: -со стороны сердечно-сосудистой системы - снижение артериального давления, сердцебиение, нарушения ритма сердца, кардиалгии -со стороны желудочно-кишечного тракта - тошнота, рвота, диарея; -со стороны ЦНС - головная боль, головокружение, тремор, судороги. **Небулайзерная терапия в условиях «скорой помощи»** ***Цель*** небулайзерной терапии состоит в доставке терапевтической дозы препарата в аэрозольной форме непосредственно в бронхи больного и получении фармакодинамического ответа за короткий период времени (5-10 минут). Небулайзерная терапия проводится с помощью специального прибора, состоящего из небулайзера и компрессора, создающего поток частиц размером 2-5 мкм со скоростью не менее 4 л/мин. ***Небулайзер*** - устройство для преобразования жидкости в аэрозоль с особо мелкодисперсными частицами способными проникать преимущественно в периферические бронхи. Осуществляется данный процесс под воздействием сжатого воздуха через компрессор (компрессорный небулайзер) или под влиянием ультразвука (ультразвуковой небулайзер). Небулайзерная терапия, создавая высокие концентрации лекарственного вещества в легких, не требует координации ингаляции с актом вдоха.Оптимальными для попадания в дыхательные пути и соответственно рекомендуемыми к являются аэрозоли с диаметром частиц 2-5 мкм. Более мелкие частицы (менее 0,8 мкм) попадают в альвеолы, где быстро всасываются или выдыхаются, не задерживаясь в дыхательных путях, не обеспечивая терапевтического эффекта. Более крупные частицы (более 10 мкм) оседают в ротоглотке. Благодаря небулайзерной терапии достигается более высокий терапевтический индекс лекарственных веществ, определяющий эффективность и безопасность проводимого лечения.**Преимущества небулайзерной терапии**: * отсутствие необходимости в координации дыхания с поступлением аэрозоля;
* возможность использования высоких доз препарата.
* непрерывная подача лекарственного аэрозоля с мелкодисперсными частицами;
* быстрое и значительное улучшение состояния.
* легкая техника ингаляций.

Для небулайзерной терапии применяют специальные контейнеры, небулы, а также растворы, выпускаемые в стеклянных флаконах. **Техника ингаляции с помощью небулайзера.**  * открыть небулайзер;
* перелить жидкость из небулы или накапать раствор из флакона (разовую дозу препарата);
* добавить физиологический раствор до нужного объема 2-3 мл (по инструкции к небулайзеру;
* собрать небулайзер;
* присоединить мундштук или лицевую маску;
* включить компрессор, соединить небулайзер и компрессор;
* выполнить ингаляцию до полного расходования раствора;
* У детей предпочтение отдается ингаляции через рот с помощью мундштука;
* У детей первых лет жизни можно использовать плотно прилегаемую маску.

**Причины смерти от астмы по данным ВОЗ:** 1. Развитие анафилаксии.
2. Гипоксия, обусловленная диффузным спазмом гладкой мускулатуры.
3. Спонтанный пневмоторакс.
4. Тромбоз ветвей легочной артерии.
5. Декомпенсированное легочное сердце.
6. Бесконтрольный прием высоких доз бета-2-агонистов (нарушение ритма).

**Стандартные ошибки в применении лекарств при лечении бронхиальной астмы на этапе “скорой помощи”**

|  |  |
| --- | --- |
| Применение эуфиллина после адекватной ингаляционной терапии бета2-агонистами | Риск развития побочных эффектов (тахикардия, аритмии) от подобного лечения превышает пользу от введения эуфиллина. |
| Одновременное использование эуфиллина и сердечных гликозидов | В связи с наличием гипоксемии повышается чувствительность миокарда к гликозидам и увеличивается опасность развития дигиталисных аритмий, в том числе желудочковых.  |
| Передозировка эуфиллина | Риск развития побочных эффектов превышает пользу от введения эуфиллина |
| Позднее назначение кортикостероидных препаратов, неадекватные дозы | Преувеличенный страх перед их использованием |
| Широкое использование адреналина | Показан для экстренного лечения анфилаксии или ангионевротического отека. При бронхиальной астме риск развития серьезных побочных эффектов превышает пользу |

 |