## Средства, влияющие на функции органов дыхания

К средствам, влияющим на функции органов дыхания, относят стимуляторы дыхания, противокашлевые средства, отхаркивающие и средства, применяемые при бронхиальной астме и ДН.

# **Стимуляторы дыхания**

Дыхание регулируется дыхательным центром, расположенным в продолговатом мозге. Активность дыхательного центра зависит от содержания в крови углекислого газа, который стимулирует дыхательный центр прямо и рефлекторно, возбуждая рецепторы синокаротидной зоны. Остановка дыхания может возникнуть в результате механической закупорки дыхательных путей (аспирация жидкостей, попадание инородных тел, спазм голосовой щели), расслабления дыхательных мышц под влиянием миорелаксантов, резкого угнетения (паралича) дыхательного центра различными ядами (средствами для наркоза, снотворными, наркотическими анальгетиками и др). При остановке дыхания требуется срочная помощь, в противном случае возникает тяжелая асфиксия и наступает смерть. Для фармакологии особый интерес представляет опасность угнетения дыхательного центра при отравлении лекарственными веществами. В таких случаях назначают стимуляторы дыхания, которые непосредственно возбуждают дыхательный центр: кофеин, коразол, кордиамин, бемегрид и др. (см. Аналептики).

Существуют дыхательные аналептики рефлекторного действия (цититон, лобелин). Они малоэффективны при угнетении дыхательного центра, поскольку нарушена рефлекторная возбудимость дыхательного центра.

Цититон и лобелин применяют, например, при асфикции новорожденных и отравлении угарным газом. Они возбуждают н-холинорецепторы синокаротидной зоны, откуда афферентные импульсы поступают в продолговатый мозг, и повышают активность дыхательного центра. Действуют кратковременно, вводятся только в/в.

Этимизол занимает особое место среди стимуляторов дыхания. Он активирует центры продолговатого мозга, оказывает седативное действие на кору головного мозга и уменьшает чувство тревоги.

У аналептиков смешанного типа действия (кордиамин, углекислота) центральный эффект дополняется рефлекторным с участием хеморецепторов каротидного клубочка. В медицинской практике применяют сочетание

СО2 (5 - 7%) и О2 (93 - 95%) .

Такую смесь называют карбоген.

Применение аналептиков для возбуждения дыхания в случаях отравления средствами, угнетающими центр дыхания, в настоящее время ограничено. Это связано с тем, что при выраженном угнетении дыхания введение аналептиков может вызвать повышение потребности клеток мозга в кислороде и усугубить состояние гипоксии. Аналептики целесообразно применять в небольших дозах при отравлении легкой и средней степени.

# **Противокашлевые средства**

Кашель является защитной рефлекторной реакцией в ответ на раздражение дыхательных путей (трахеи, бронхов). Эта реакция способствует удалению инородных веществ, случайно попавших в дыхательные пути. Кашлевой рефлекс осуществляется с участием специального кашлевого центра, тесно связанного с дыхательным центром.

Кашель часто возникает при воспалении дыхательных путей и легких (бронхит, трахеит, бронхопневмония, туберкулез легких и др.) При этих заболеваниях кашель часто нарушает сон и изнуряет больных. Кроме того, повышение давления в легких при кашле в течение длительного периода может привести к растяжению легочной ткани, т.е. явлениям эмфиземы и нарушению кровообращения.

Выделяют две группы противокашлевых средств:

. Средства центрального действия.

А. Наркотического типа (кодеин, этилморфина гидрохлорид).

Б. Ненаркотические препараты (глауцина гидрохлорид, тусупрекс).

. Средства периферического действия (либексин).

Кодеин, этилморфин (дионин) угнетают центральные звенья кашлевого рефлекса, локализованные в продолговатом мозге. Следует иметь в виду, что эти вещества близки по структуре и действию к морфину и при повторных назначениях могут вызвать лекарственную зависимость. Поэтому на них распространяется те же правила назначения, отпуска и хранения, как наркотических анальгетиков.

Кодеин является алкалоидом опия, обладает выраженной противокашлевой активностью, оказывает слабое болеутоляющее действие. В терапевтических дозах не угнетает дыхательный центр. Длительное применение кодеина сопровождается развитием привыкания и лекарственной зависимости.

В качестве препаратов выпускают кодеин (основание) и кодеина фосфат. Кроме того, кодеин входит в состав ряда комбинированных препаратов: таблетки «Кодтерпин».

Этилморфина гидрохлорид (дионин) получают синтетическим путем из морфина. Аналогичен кодеину, но несколько более активен.

Сильным противокашлевым действием обладают опиоидные анальгетики (морфин), но они вызывают угнетение дыхательного центра.

В результате поисков противокашлевых средств, свободных от указанных недостатков предложены новые препараты - глауцин, тусупрекс и либексин. Они не вызывают пристрастия и не угнетают дыхательный центр. Механизм противокашлевого действия глауцина и тусупрекса обусловлен избирательным угнетением кашлевого центра.

Средства периферического действия - либексин. Он блокирует периферическое звено кашлевого рефлекса, анестезируя слизистую оболочку верхних дыхательных путей. На ЦНС не влияет. Лекарственная зависимость к нему не развивается.

**Отхаркивающие (муколитические) средства**

Отхаркивающие средства способствуют удалению мокроты и часто используются при воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Отхаркивающие средства нередко комбинируют с противокашлевыми препаратами. В зависимости от механизма действия выделяют две группы отхаркивающих средств -

.препараты рефлекторного и 2. прямого действия.

Рефлекторным действием обладают препараты термопсиса и других растений. Принятые внутрь, они вызывают умеренное раздражение рецепторов желудка, что приводит к рефлекторному усилению секреции бронхиальных желез и двигательной активности мерцательного эпителия. В больших дозах отхаркивающие средства рефлекторного действия вызывают тошноту и рвоту. В принципе все рвотные средства в небольших дозах (не вызывающих рвоту) обладают отхаркивающим действием. Среди отхаркивающих средств рефлекторного действия наиболее активным является ликорин (ликорина гидрохлорид), который содержится в ряде растений семейства амариллисовых и лилейных.

К отхаркивающим средствам прямого действия относятся натрия гидрокарбонат, калия йодид, а также терпингидрат, натрия бензоат, аммония хлорид, нашатырно-анисовые капли и др. Принятые внутрь, они выделяются слизистой оболочкой дыхательных путей, уменьшают вязкость мокроты и таким образом способствуют ее удалению.

Большинство отхаркивающих веществ растительного происхождения применяется внутрь перед едой в виде различных галеновых препаратов: настоек, экстрактов и др. Эфирные масла, содержащиеся в различных растениях (анис обыкновенный, чабрец, девясил и др.), выделяются в организм через легкие, увеличивают секрецию бронхиальных желез и тем самым разжижают мокроту.

Вещества прямого действия, содержащие эфирные масла и щелочи, оказывают благоприятный отхаркивающий эффект также при местном применении в форме ингаляций с водными парами, например ингаляций 2% раствора натрия гидрокарбоната с добавлением нескольких капель анисового масла.

При затянувшихся хронических бронхитах с вязкой, трудно отхаркиваемой мокротой рекомендуют назначать препараты йода (калия йодид), которые действуют более длительно, чем другие отхаркивающие вещества.

Однако длительное назначение йодидов может привести к раздражению слизистых оболочек в местах их выделения (слизистая оболочка носа, потовые железы). Препараты йода противопоказаны при острых воспалительных процессах в дыхательных путях, туберкулезные легких, повышенной чувствительности организма йоду.

В качестве отхаркивающих средств прямого действия используются также некоторые протеолитические ферменты - трипсин, химиотрипсин, дезоксирибонуклеаза. Ингаляционное введение растворов этих препаратов в дыхательные пути вызывает расщепление веществ мокроты и способствует ее удалению.

Активными муколитическими препаратами являются ацетилцистеин (АЦЦ) и карбоцистеин (бронхокод), а также бромгексин и амброксол. Они вызывают деполимеризацию и снижение вязкости мокроты. При этом нормализуется секреция бронхиальных желез, улучшаются реологические свойства мокроты, уменьшается ее вязкость, облегчается выделение мокроты из бронхов. Эффект развивается через 30 мин и сохраняется 10-12 часов. Вводят препараты внутрь.

В лечебной практике используются комбинации отхаркивающих средств прямого и рефлекторного действия, а также противокашлевых. К официальным прописям такого содержания можно отнести «Таблетки отхаркивающие», «Грудной сбор», Пертуссин и др.

**Средства, применяемые при бронхиальной астме (бронхолитические средства)**

В обычных условиях тонус мышц бронхов поддерживается за счет холинергических нервов, возбуждение которых приводит к бронхоспастическому эффекту. Симпатическая иннервация бронхов отсутствует. Однако в бронхах имеются неиннервируемые β2-адренорецепторы, на которые действует циркулирующий адреналин и вводимые извне адренотропные вещества. Стимуляция β2-адренорецепторов сопровождается бронходилатирующим эффектом.

Бронхиальная астма - это заболевание, которое проявляется приступами удушья, возникающими в результате спазма бронхов.

Причиной бронхиальной астмы чаще всего является гиперреактивность бронхов на различные раздражители (аллергены).

Аллергенами могут быть некоторые пищевые вещества (ягоды, грибы), пыльца определенных цветов, производственная пыль и др. Иногда причину астматического приступа установить не удается. Для устранения приступов бронхиальной астмы или их предупреждения используются вещества различных групп, а именно:

I. Средства, расширяющие бронхи (бронхолитики).

1. Вещества, стимулирующие ß2 - адренорецепторы (сальбутамол, фенотерол, тербуталин, изадрин, орципреналина сульфат).

2. М-холиноблокаторы (атропина сульфат, метацин, ипратропия бромид).

. Спазмолитики миотропного действия (теофиллин, эуфиллин).. Средства, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью.

1. Стероидные противовоспалительные средства (гидрокортизон, дексаметазон, беклометазон).

2. Противоаллергические средства (кромолин-натрий, кетотифен).

. Средства, влияющие на систему лейкотриенов (зилеутон, зафирлукаст, монтелукаст).

В настоящее время при бронхоспазме применяют в основном препараты, возбуждающие преимущественно ß2 - адренорецепторы - сальбутамол (вентолин, сальгим, сальтос), фенотерол (беротек). Их используют в виде ингаляций. ß2-адреномиметики являются быстродействующими бронходилататорами. Кроме того, они способствую отделению мокроты.

За последние годы созданы длительно действующие ß2 - адреномиметики салметерол (серевент), формотерол (форадил). Эффект сохраняется около 12 часов, тогда как для сальбутамола он ограничивается 4-6 часами.

ß2-адреномиметики могут вызывать тремор, тахикардию, беспокойство, аритмию.

Препараты, стимулирующие β1- и ß2-адренорецепторы (изадрин, орципреналина сульфат), используют в настоящее время гораздо реже, так как у них вышеназванные побочные действия более выражены.

При бронхоспазме нередко используют адреналин, влияющий на α- и β - адренорецепторы. При п/к введении он быстро купирует спазм бронхов различной этиологии, а также уменьшает отек слизистой оболочки.

В качестве бронхолитика иногда используют эфедрин (α- и β-адреномиметик непрямого действия). Из побочных эффектов наблюдается возбуждение ЦНС. К нему развивается лекарственная зависимость.

Бронхолитическим свойствами обладают вещества, блокирующие холинергическую иннервацию бронхов, особенно М-холиноблокаторы. Они по активности уступают адреномиметикам. Из этой группы применяют атропина сульфат, метацин, платифиллин, ипратропия бромид. Недостатками препаратов этой группы являются снижение ими секреции бронхиальных, слюнных и других желез, тахикардия, нарушение аккомодации. Наименьшими побочными действиями обладает ипратропия бромид (атровент), который в настоящее время используется чаще остальных. Действие этого препарата наступает медленнее, чем у β-адреномиметиков, сохраняется около 6 часов. Ипратропий выпускается также в комбинации с фенотеролом - беродуал.

Из миотропных спазмолитиков при бронхоспазме используют препараты теофиллина, включая эуфиллин. Их применяют внутрь, внутривенно и ректально. Теофеллин снижает также давление в малом круге кровообращения, улучшает кровоток в сердце, почках, головном мозге. Стимулирует деятельность миокарда; потребность в кислороде при этом возрастает. Оказывает возбуждающее влияние на ЦНС.

За последние годы теофиллин, особенно в виде длительно действующих препаратов (теотард, теодур, эуфилонг), стали широко использоваться для профилактики бронхоспазма. Однако, следует учитывать небольшую терапевтическую широту теофеллина. Токсическая концентрация в крови превышает терапевтическую всего в 2-4 раза. Поэтому дозировать препараты следует с осторожностью.

При БА широко применяют противовоспалительные (глюкокортикоиды) и противоаллергические средства (далее).

Глюкокортикоиды применяют в виде аэрозолей (бекламетазон, флутиказон, будесонид) и внутрь для системного действия (дексаметазон, преднизолон).

Для лечения БА предложен препарат, включающий салметерол и глюкокортикоид с преимущественно местным действием флутикозона пропионат (фликсотид). Такой комбинированный препарат называется серетид мультидиск. Бронхолитический эффект салметерола сочетается в нем с противовоспалительным действием флутиказона, что весьма целесообразно для эффективного лечения БА. Вводится препарат с помощью порошкового ингалятора.

Большой интерес представляет также синтетические противоаллергические препараты: кромолин-натрий (интал), недокромил (тайлед). Их применяют для профилактики приступов БА. Вводят ингаляционно. Они блокируют вхождение в тучные клетки ионов кальция и стабилизируют мембрану тучных клеток и их гранул.

К противоаллергическим препаратам относится кетотифен (задитен). Он тормозит выделение медиаторов аллергии из тучных клеток. Применяют для предупреждения приступов бронхиальной астмы.Принимают 2 раза в день. Действие развивается медленно, максимальный эффект наступает через 3-4 недели.

Блокаторы Н1-гистаминорецепторов при БА малоэффективны.

В лечении БА важные позиции заняли препараты, влияющие на лейкотриеновую систему. Лейкотриены - это вещества, поддерживающие воспаление. Таким образом, блокируя лейкотриеновую систему, данные лекарственные средства обладают противовоспалительным эффектом, а также расширяют бронхи. К данной группе относятся зилеутон, зафирлукаст.

Средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности.

Одной из причин ОДН является отек легких. Причинами отека легких могут быть заболевания сердечно-сосудистой системы, инфекционные заболевания, поражения легких химическими веществами, заболевания почек и других органов. Лечение этой тяжелой патологии проводится с учетом основной причины. Однако для оказания срочной помощи можно выделить наиболее важные принципы патогенетической терапии отека легких.

При высоком артериальном давлении, особенно во время гипертонического криза, назначают ганглиоблокирующие средства (бензогексоний, гигроний), сосудорасширяющие средства миотропного дествия (натрия нитропрусид), α- адреноблокаторы (фентоламин, аминазин).

Особенно важным является снижение давления в малом круге кровообращения, что уменьшает транссудацию жидкости из легочных капилляров, и способствуют ее резорбции в сосуды и оттоку. Снижение давления крови в малом круге кровообращения за счет перераспределения крови в организме можно добиться наркотическими анальгетиками - морфином, фентанилом, таламоналом.

При явлениях сердечной недостаточности можно воспользоваться сердечными гликозидами. Широкое применение при отеке легких находят дегидратирующие и мочегонные средства (маннит, мочевина, фуросемид, этакриновая кислота). остановка дыхание аналептик противокашлевый

Для уменьшения пенообразования в альвеолах, независимо от причины отека, используются пеногасители: пары спирта этилового с кислородом, антифомсилан. При ингаляционном их введении понижается поверхностное натяжение пузырьков пены и освобождаются дыхательная поверхность альвеол.

Частым компонентом в комплексном лечении отека легких являются глюкокортикоиды, обладающие противовоспалительным действием.

Во всех случаях отека легких используется оксигенотерапия интратрахеально или сурфактант, полученный из легких.

**Препараты**

Кодеина фосфат

Как противокашлевое средство назначают внутрь. Входит в состав успокаивающих и анальгезирующих прописей.

Высшие дозы для кодеина: разовая - 0,05 г, суточная - 0,2 г; для кодеина фосфата: разовая 0 0,1 г, суточная - 0,3 г.

Формы выпуска: кодеина - порошок и таблетки по 0,15 г, кодеина фосфата - порошок и 0,02% раствор для применения в детской практике.

Хранение: список Б; в защищенном отсвета месте.

Глауцина гидрохлорид (Glaucini hydrochloridum)

Внутрь 0,05 г.

Таблетки по 0,05 г.

Либексин (Libexin)

Внутрь 0,1 г.

Таблетки по 0,1 г.

Этил морфина гидрохлорид (Aethylmorphini hydrochloridum)

Синоним: дионин.

Назначают в качестве противокашлевого средства внутрь по 0,01, 0,03 г и в виде 2% раствора (глазные капли).

Высшие дозы: разовая - 0,03 г, суточная - 0,1г.

Формы выпуска: порошок и таблетки по 0,1 и 0,015 г. Хранение: список А; в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, таблетки - в защищенном от света месте.

Окселадина цитрат (Oxeladii citrate), тусупрекс

Назначают внутрь при кашле.

Формы выпуска: таблетки по 0,01 и 0,02 ; капсулы по 0,04 г; сироп во флаконах.

Трава термопсиса (Herba Thermopsidis)

Назначают в качестве отхаркивающего средства в виде порошка; настоя

( 1: 400) по 1 столовой ложке; сухого экстракта. Входит в состав сложных таблеток.

Высшие дозы травы термопсиса внутрь: разовая - 0,1 г, суточная - 0,3 г.

Хранение: список Б.

Терпингидрат (Terpinum hydratum)

Назначают внутрь по 0,25 - 0,5 г на прием как отхаркивающее средство.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,25 и 0,5 г.

Хранение: в хорошо укупоренной таре.

Натрия бензоат (Natrii benzoas)

Назначают внутрь как отхаркивающее средство по 0,2 - 0,5 г на прием.

Вводят также в вену (15% раствор) при абсцессе легкого, гнилостном бронхите.

Калия йодид (Kalii iodidum)

Назначают внутрь по 1 столовой ложке 3-4 % раствора после еды как отхаркивающее средство и при заболеваниях щитовидной железы.

Хранение: в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла.

Трипсин кристаллический (Trypsinum crystallisatum)

Назначают внутримышечно по 0,005- 0,01 г (5-10 мг) в 2-3 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида и для ингаляций.

Формы выпуска: ампулы и герметически укупоренные флаконы, содержащие по 0,005 и 0,01 г трипсина кристаллического.

Хранение: в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 10о С.

Дезоксирибонуклеаза (Desoxyribonucleasa)

Применяют в виде 0,2% раствора для глазных капель и для ингаляций

(по 3 мл на ингаляцию).

Формы выпуска: в герметически укупоренных флаконах, содержащих по 5,10,25 и 50 мг

выше 200 С.

Бромгексин (Bromhexinum)

Внутрь 0,016 г.

Таблетки по 0,008 г.

Эуфиллин (Euphyllinum)

Внутрь 0,1-0,15 г; в/м 0,24-0,36 г; в/в 0,12-0,24 г.

Порошок; таблетки по 0,15 г; ампулы для в/м введения по 1 мл 24% р-ра; для в/в введения по 10 мл 2,4% р-ра

Кромолин-натрий (Cromolynum-natrium)

Ингаляционно содержимое одной капсулы (0,02 г)

Капсулы по 0,02 г

Примеры рецепторов

Rp.: Codeini 0,015

Natrii hydrocarbonatis 0,25.t. d. N 6 in tabul. Принимать по 1 таблетке 2-3 раза в день

Rp.: Inf .Herbae Thermopsidis 0,6 - 180 ml

D.S. Принимать по 1 столовой ложке 3-4 раза в день.

Rp.: Trypsini crystallisati 0,01.t.d. N 6 in amp.. Для ингаляций растворить в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида.

**Литература**

. Аничков С.В., Беленький М.Л. Учебник фармакологии. - МЕДГИЗ ленинградское объединение, 1955.

. Крылов Ю.Ф., Бобырев В.М. Фармакология. - М.: ВХНМЦ МЗ РФ, 1999. - 352 с.

. Кудрин А.Н., Скакун Н.П. Фармакогенетика и лекарства: серия "Медицина". - М.: Знание, 1975

. Прозоровский В.Б. Рассказы о лекарствах. - М.: Медицина, 1986. - 144 с. - (Науч.-попул. мед. лит.).