

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Группы лекарственных препаратов, влияющих на функции органов дыхания:

- стимуляторы дыхания;
- противокашлевые средства;
- отхаркивающие средства;
- бронхолитические средства;
- препараты сурфактантов.

Система органов дыхания представлена воздухоносными путями: носовой полостью, носоглоткой, гортаноглоткой, гортанью, трахеей, бронхами, а также легочными альвеолами, в которых происходит газообмен. Центры, регулирующие функции системы органов дыхания, - дыхательный центр, центр кашлевого рефлекса и ядро блуждающего нерва. Эфферентная иннервация дыхательных мышц осуществляется соматической нервной системой по двигательным нервам через N_m -холинорецепторы, расположенные на мышечных волокнах. Дыхательный акт осуществляется при сокращении поперечнополосатых дыхательных мышц (диафрагма и межреберные мышцы). Гладкие мышцы бронхов и бронхиальных желез получают парасимпатическую эфферентную иннервацию из центра блуждающего нерва через M_3 -холинорецепторы. Кроме того, на гладких мышцах бронхов расположены β_2 -адренорецепторы, которые не иннервируются, а имеют внесинаптическую локализацию и стимулируются циркулирующим в крови адреналином. Секреторные клетки слизистой оболочки дыхательных путей имеют симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Регуляция тонуса сосудов бронхов осуществляется симпатическими волокнами через α_1 - и β_2 -рецепторы гладкомышечных клеток сосудов. Аfferентные импульсы от органов дыхания поступают в ЦНС по чувствительным волокнам блуждающего и языкоглоточного нервов. Основные показания к применению указанных групп:

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

СТИМУЛЯТОРЫ ДЫХАНИЯ

Стимуляторы дыхания - группа средств, применяемых при угнетении дыхания.

По механизму действия стимуляторы дыхания можно разделить на три группы:

- центрального действия - бемеград, кофеин;

- рефлекторного действия - лобелин, цитизин;
- смешанного типа действия - никетамид (кордиамин).

Стимуляторы дыхания *центрального типа действия* непосредственно стимулируют дыхательный центр. Эти соединения (никетамид, бемебрид, кофеин) называют аналептиками, они уменьшают угнетающее действие на дыхательный центр снотворных средств, средств для наркоза. Их применяют при легких степенях отравления снотворными средствами наркотического действия, а также для ускорения выведения из наркоза в послеоперационном периоде. Вводят внутривенно или внутримышечно. При тяжелых отравлениях веществами, угнетающими дыхательный центр, аналептики противопоказаны, так как в этом случае дыхание не восстанавливается, и повышается потребность тканей мозга в кислороде, что усиливает гипоксию.

Стимуляторы дыхания *рефлекторного действия* (лобелин, цитизин) активируют N-холинорецепторы каротидных клубочков, усиливают афферентную импульсацию, поступающую в продолговатый мозг к дыхательному центру, и повышают его активность. Эти препараты неэффективны при нарушении возбудимости дыхательного центра, т.е. при угнетении дыхания снотворными средствами, средствами для наркоза. Применяют их при асфиксии новорожденных, отравлении угарным газом (вводят внутривенно).

В качестве стимулятора дыхания *смешанного типа действия*, который кроме непосредственного влияния на дыхательный центр оказывает стимулирующее воздействие на хеморецепторы каротидных клубочков, ингаляционно применяют карбоген* (смесь 5-7% углекислого газа и 93-95% кислорода). Стимулирующее действие карбогена* на дыхание развивается в течение 5-6 мин. Эффект карбогена* обусловлен содержащимся в нем углекислым газом.

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

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

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

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

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Кашель - защитный рефлекс, возникает в ответ на раздражение слизистой оболочки дыхательных путей. При кашле из дыхательных путей удаляется раздражающий агент - мокрота (избыточный секрет бронхиальных желез) или инородное тело. Противокашлевые средства, действуя на разные звенья кашлевого рефлекса, уменьшают частоту и интенсивность кашля.

Кашлевой рефлекс инициируется с чувствительных рецепторов слизистой оболочки бронхов и верхних дыхательных путей. Аfferентная импульсация поступает в продолговатый мозг (от бронхов - по аfferентным волокнам блуждающего нерва, от гортани - по аfferентным волокнам языкоглоточного нерва). Увеличение аfferентации приводит к стимуляции центра кашлевого рефлекса. Эfferентная импульсация от центра кашлевого рефлекса достигает дыхательных мышц (межреберных и диафрагмы) по соматическим двигательным волокнам и вызывает их сокращения, проявляющиеся форсированными выдохами.

При воспалительных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся повышенной секрецией бронхиальных желез (бронхит, трахеит), кашель способствует дренированию бронхов и ускоряет процесс выздоровления (продуктивный кашель). В подобных случаях целесообразным представляется не подавление кашля противокашлевыми средствами, а назначение средств, облегчающих отделение мокроты (отхаркивающие средства). Однако при некоторых заболеваниях (хронические воспалительные заболевания, плеврит, злокачественные новообразования) кашель не выполняет защитных функций (непродуктивный кашель) и изнуряет больного, возникая в ночное время. В таких случаях целесообразно назначение противокашлевых средств.

Противокашлевые средства различают по локализации и механизму действия.

- Противокашлевые средства центрального действия:
 - средства с наркотическим действием - кодеин, этилморфин;
 - ненаркотические средства - глауцин, окселадин;
- Противокашлевые средства периферического действия:
 - преноксдиазин.

Механизм противокашлевого действия кодеина и этилморфина обусловлен снижением возбудимости центра кашлевого рефлекса и дыхательного центра за счет стимуляции опиоидных рецепторов в продолговатом мозге. При этом прямой корреляции между способностью препаратов угнетать дыхание и кашлевой центр не отмечают. Стимуляция опиоидных рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной системах мозга приводит к развитию эйфории и, как следствие, развитию лекарственной зависимости. В связи с последним свойством (наркотический потенциал) отпуск кодеина и этилморфина регламентирован.

Кодеин - алкалоид опия, по структуре метилморфин, обладает выраженным противокашлевым, а также анальгезирующим действием. Выпускают в виде основания и в виде кодеина фосфата. Применяют в

составе комбинированных препаратов: таблетки «Терпинкод» (кодеин и отхаркивающие средства: натрия гидрокарбонат и терпингидрат), входит в состав микстуры Бехтерева (настой травы горичвета, натрия бромид и кодеин) и др. В терапевтических дозах кодеин практически не угнетает дыхательный центр, или это действие мало выражено. При систематическом применении препарат может вызвать констипацию. При длительном использовании кодеина развивается привыкание и лекарственная зависимость.

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

Препараты ненаркотического действия (глауцин, окселадин) непосредственно угнетают центр кашлевого рефлекса. При этом они не активируют опиоидергическую систему мозга и не вызывают лекарственную зависимость, в меньшей степени угнетают дыхание.

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

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

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

ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Данная группа веществ облегчает отделение секрета бронхиальных желез и назначается при кашле с трудноотделяемой мокротой. Интенсивность отделения мокроты зависит от ее реологических свойств - вязкости и адгезивности, от объема секреции бронхиальных желез, от функции мерцательного эпителия. Среди отхаркивающих средств выделяют препараты, уменьшающие вязкость и адгезивность мокроты за счет деполимеризации ее молекул (муколитические средства), а также препараты, увеличивающие секрецию мокроты (что делает ее менее вязкой) и

стимулирующие подвижность мерцательного эпителия (секретомоторные средства).

Муколитические средства

К препаратам этой группы относятся ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, бромгексин и ряд ферментных препаратов: трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.

Ацетилцистеин (АЦЦ*, мукогель*, мукобене*) - эффективный муколитический препарат, производное аминокислоты цистеина, от которой отличается тем, что один водород аминогруппы замещен остатком уксусной кислоты (N-ацетил-L-цистеин). Муколитическое действие препарата обусловлено несколькими механизмами. Ацетилцистеин содержит в структуре сульфгидрильные группы, которые разрывают дисульфидные связи протеогликанов мокроты, вызывая их деполимеризацию, что вызывает снижение вязкости и адгезивности мокроты. Препарат стимулирует секрецию мукозных клеток, секрет которых лизирует фибрин. Это тоже способствует разжижению мокроты. Ацетилцистеин увеличивает объем секреции мокроты, что приводит к уменьшению вязкости и облегчает ее отделение. Кроме того, препарат подавляет образование свободных радикалов, уменьшая воспалительную реакцию в бронхах. Ацетилцистеин стимулирует образование глутатиона, в связи с чем обладает детоксицирующим действием. Препарат вводят внутрь (шипучие таблетки, гранулы для приготовления раствора), парентерально (внутримышечно и внутривенно), интратрахеально (в виде медленной инстилляций) и ингаляционно. При применении внутрь быстро и полно абсорбируется, однако биодоступность не превышает 10%, поскольку при первом же прохождении через печень дезацетируется, превращаясь в цистеин. Латентный период составляет 30-90 мин, продолжительность действия - 2-4 ч. Ацетилцистеин применяют в качестве муколитика при воспалительных заболеваниях органов дыхания (хронические бронхиты и трахеобронхиты, пневмония и др.), а также при бронхиальной астме. Кроме того, ацетилцистеин, как поставщик глутатиона, применяют при передозировке ацетаминофена с целью профилактики гепатотоксического действия последнего [см. главу 14 «Анальгезирующие средства (анальгетики)»]. Препарат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможна тошнота, рвота, шум в ушах, крапивница. Осторожность следует соблюдать при применении препарата у больных бронхиальной астмой (при внутривенном введении возможен бронхоспазм). Ацетилцистеин противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, склонности к легочным кровотечениям, заболеваниях печени, почек, дисфункции надпочечников, при беременности, лактации. Смешивание растворов ацетилцистеина с растворами антибиотиков и протеолитических ферментов нежелательно во избежание инактивации препарата. Несовместим с некоторыми материалами (железо, медь, резина), при контакте с которыми образует сульфиды с характерным запахом. Препарат уменьшает всасывание

пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклина, усиливает эффект нитроглицерина (интервал между приемами должен быть не менее 2 ч).

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

Амброксол (амбробене*, амброгексал*, лазолван*, халиксол*) оказывает муколитическое действие за счет изменения структуры мукополисахаридов мокроты и увеличения секреции гликопротеидов

(мукокинетическое действие). Кроме того, стимулирует двигательную активность мерцательного эпителия. Одна из особенностей действия препарата - его способность стимулировать образование и уменьшать распад эндогенных сурфактантов, что, в свою очередь, изменяет реологические свойства мокроты и облегчает ее отделение. При введении внутрь, эффект развивается через 30 мин и продолжается 10-12 ч. Применяют при остром и хроническом бронхите, пневмонии, бронхиальной астме, бронхоэктатической болезни. Имеются указания, что амброксол может быть использован для стимуляции образования сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных и недоношенных детей. В качестве побочных эффектов может вызывать тошноту, рвоту, кишечные расстройства.

Бромгексин (солвин*, бизолвон*) по химической структуре и фармакологическому действию сходен с амброксолом. При метаболических процессах в организме из бромгексина образуется амброксол, оказывающий муколитическое и отхаркивающее действие. Кроме того, у бромгексина присутствует собственное противокашлевое действие. Применяют бромгексин при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся затруднением отделения вязкой мокроты: бронхитах и трахеобронхитах, в том числе осложненных бронхоэктазами, пневмонии, бронхиальной астме. Назначают внутрь в таблетках или растворах, в тяжелых случаях внутривенно. Препарат хорошо переносится. В отдельных случаях возможны аллергические реакции (кожная сыпь, ринит и др.). При длительном приеме возможны диспептические расстройства.

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

Средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез

Секретомоторные средства делят на средства рефлекторного и прямого действия.

К отхаркивающим средствам рефлекторного действия относят:

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

Отхаркивающие средства *рефлекторного действия* при приеме внутрь оказывают раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка, рефлекторно повышают секрецию бронхиальных желез и подвижность мерцательного эпителия. В результате увеличения объема секреции, мокрота становится более жидкой, менее вязкой и адгезивной. Увеличение активности мерцательного эпителия и перистальтических движений бронхов способствуют продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению.

Большинство отхаркивающих средств рефлекторного действия относятся к препаратам из растительного лекарственного сырья, не имеющим МНН.

Трава термопсиса ланцетного* (*herba Thermopsis lanceolata*) содержит алкалоиды (цитизин, метилцитизин, пахикарпин, анагирин, термопсин, термопсидин), сапонины, эфирное масло и другие вещества. Содержащиеся в растении вещества оказывают отхаркивающее (в концентрациях 1:300-1:400), а в больших дозах (1:10-1:20) - рвотное действие. Препараты термопсиса применяют в виде настоев, сухого экстракта, в составе порошков, таблеток и микстуры от кашля.

Корни солодки* (*radices Glycyrrhizae*), или лакричный корень (*radix Liquiritiae*) содержат ликуразид, глицирризиновую кислоту (тритерпеноидный гликозид, обладающий противовоспалительными свойствами), флавоноиды, слизистые вещества и др. Ликвириозид (флавоновый гликозид) и 2,4,4-триоксихалкон оказывают спазмолитическое действие. Экстракт солодкового корня густой (*extractum Glycyrrhizae spissum*) входит в состав грудного эликсира. Препарат глицирам* (монозамещенная аммониевая соль глицирризиновой кислоты) оказывает противовоспалительное и некоторое отхаркивающее действие.

Корни алтея* (*radices Althaeae*) применяют в виде порошка, настоя, экстракта и сиропа как отхаркивающее и противовоспалительное средство при заболеваниях дыхательных путей. Входит в состав грудных сборов (*species pectoralis*), из которых готовят настои, и в состав сухой микстуры от кашля для детей (*mixtura sicca contra tussim pro infantibus*). Мукалтин* - таблетки, содержащие смесь полисахаридов из травы алтея лекарственного.

Корни истода* (*radices Polygalae*) содержат сапонины, применяют в виде отвара в качестве отхаркивающего средства.

Отхаркивающие средства *растительного происхождения* оказывают прямое действие - содержащиеся в них эфирные масла и другие вещества выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты. Эти вещества входят в состав комбинированных лекарственных препаратов.

Пертуссин* (*Pertussinum*) состоит из 12 частей экстракта чабреца или экстракта тмина, 1 части калия бромида, 82 частей сиропа сахарного, 5 частей 80% спирта.

Таблетки от кашля* (*tabulettae contra tussim*) содержат 0,01 г травы термопсиса в мелком порошке и 0,25 г натрия гидрокарбоната.

Сухая микстура от кашля для взрослых* (*mixtura sicca contra tussim pro adultis*) состоит из смеси сухих экстрактов травы термопсиса и корней солодки, натрия гидрокарбоната, натрия бензоата и аммония хлорида, с добавлением масла анисового и сахара. Применяют в виде водного раствора.

К *синтетическим* отхаркивающим средствам рефлекторного действия относят терпингидрат. Он представляет собой пара-мен- тандиол-1,8-гидрат. Назначают внутрь как отхаркивающее средство при хроническом бронхите. Терпингидрат не следует назначать при гиперацидных состояниях желудка и двенадцатиперстной кишки.

К отхаркивающим средствам прямого действия относят калия йодид и натрия гидрокарбонат. Эти препараты принимают внутрь, они всасываются и затем выделяются слизистой оболочкой дыхательных путей, за счет этого стимулируют секрецию бронхиальных желез и повышают двигательную активность мерцательного эпителия. Калия йодид и натрия гидрокарбонат могут назначаться ингаляционно.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Бронхиальная астма - инфекционно-аллергическое заболевание, характеризующееся периодически возникающими приступами бронхоспазма и хроническим воспалительным процессом в стенке бронхов. Хроническое воспаление приводит к повреждению эпителия дыхательных путей и развитию гиперреактивности бронхов. В результате увеличивается чувствительность бронхов к стимулирующим факторам (вдыхание холодного воздуха, воздействие аллергенов). К наиболее распространенным в окружающей среде аллергенам относят пыльцу растений, домашнюю пыль, химические вещества (сернистый газ), инфекционные агенты, пищевые аллергены и т.д. Их воздействие приводит к возникновению бронхоспазма, проявляющегося в виде характерных приступов удушья (экспираторная одышка).

В развитии бронхиальной астмы значительную роль играют аллергический и аутоиммунный процессы. Аллергический компонент заболевания развивается по механизму реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Антигены, при попадании в организм, поглощаются макрофагами и это вызывает ряд последовательных реакций, которые приводят к активации пролиферации В-лимфоцитов и их дифференцировке в плазматические клетки, продуцирующие антитела, в том числе IgE. Антитела циркулируют в системном кровотоке и при повторном попадании в организм того же антигена, связывают его и выводят из организма. Пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов регулируется интерлейкинами (ИЛ),

которые вырабатываются сенсibilизированными макрофагами и регуляторными Т-лимфоцитами, так называемыми Т-хелперами. Т-хелперы выделяют различные ИЛ, в том числе ИЛ-3, увеличивающий клон тучных клеток, ИЛ-5, увеличивающий клон эозинофилов и др. ИЛ-4 стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов (и, следовательно, продукцию IgE). Кроме того, ИЛ-4 вызывает сенсibilизацию тучных клеток и базофилов, т. е. экспрессию в их мембранах рецепторов к IgE. Эти рецепторы называют Fcε-рецепторами и делят на высокоаффинные FcεRI и низкоаффинные FcεRII. С высокоаффинными рецепторами FcεRI связываются IgE. При взаимодействии антигена с IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток, происходит дегрануляция тучных клеток, из них выделяются биологически активные вещества, обладающие разными свойствами. Во-первых, вещества с бронхоконстрикторными свойствами (вызывающие бронхоспазм), к которым относят цистеиниловые лейкотриены LtC_4 , LtD_4 , LtE_4 (медленно реагирующая субстанция анафилаксии), фактор активации тромбоцитов, гистамин и др. Во-вторых, вещества с хемотоксическими свойствами, вызывающие эозинофильную инфильтрацию бронхов (лейкотриен B_4 , фактор активации тромбоцитов). В-третьих, вещества, с проаллергическими и провоспалительными свойствами (простагландины E_2 , I_2 , D_2 , гистамин, брадикинин, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов).

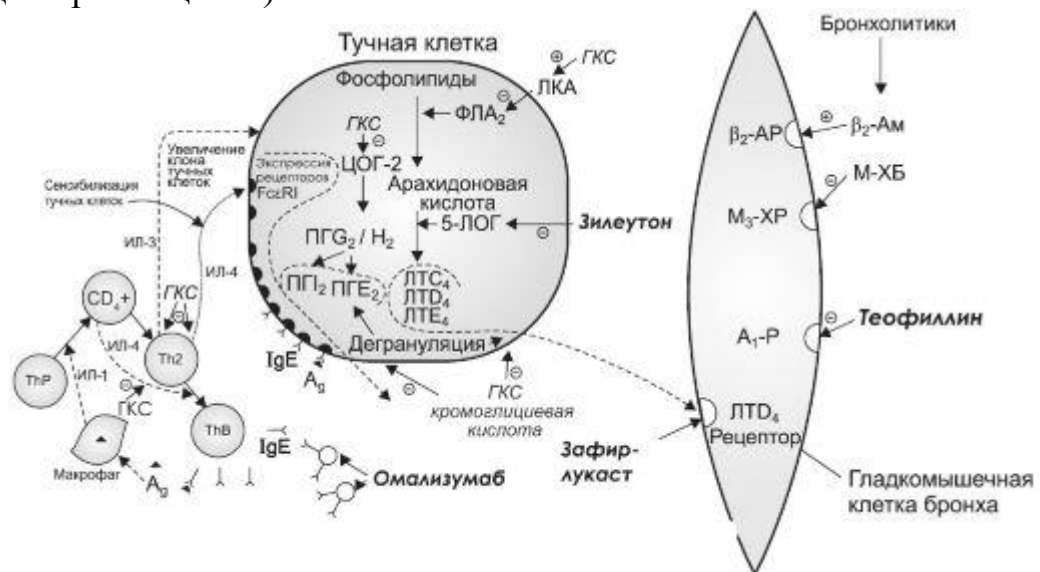


Рис. Механизмы действия средств, применяемых при бронхиальной астме.

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

Выделяют несколько групп лекарственных средств, применяемых при бронхиальной астме.

- **Бронхолитические средства:**

- средства, стимулирующие β_2 -адренорецепторы;
- средства, блокирующие М-холинорецепторы;
- спазмолитики миотропного действия.

- **Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием:**

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

Бронхолитические средства

Средства, стимулирующие β_2 -адренорецепторы

В качестве бронхолитиков можно использовать селективные агонисты β_2 -адренорецепторов - фенотерол, сальбутамол, тербуталин, гексопреналин, салметерол, формотерол и кленбутерол, а также неселективные агонисты - орципреналин и изопреналин (стимулируют β_1 - и β_2 -адренорецепторы).

Среди бронхолитических препаратов группа веществ селективного действия используется наиболее часто. Данная группа препаратов имеет ряд положительных качеств: β_2 -адреномиметики удобны в применении (вводят ингаляционно), имеют короткий латентный период (несколько минут), высокую эффективность, препятствуют дегрануляции тучных клеток, а также способствуют отделению мокроты (увеличивают мукоцилиарный клиренс). Высокая эффективность β_2 -адреномиметиков при экспираторной одышке связана с тем, что они способны расширять мелкие бронхи. Это обусловлено неравномерностью распределения β_2 -адренореактивных структур в бронхах (плотность β_2 -адренорецепторов тем выше, чем дистальнее бронх, таким образом, максимальную плотность β_2 -адренорецепторов наблюдают в мелких бронхах и бронхиолах). Кроме бронхолитического действия, β_2 -адреномиметики препятствуют дегрануляции тучных клеток. Это связано со снижением концентрации ионов Ca^{2+} в тучных клетках (за счет повышения концентрации цАМФ в результате активации аденилатциклазы). Приступ бронхиальной астмы обычно заканчивается отхождением вязкой мокроты. β_2 -Адреномиметики облегчают отделение мокроты, что связано с устранением антигензависимого подавления мукоцилиарного транспорта и увеличением объема секреции вследствие расширения сосудов слизистой оболочки.

Сальбутамол (вентодиск*, вентолин*), **фенотерол** (беротек*), **тербуталин** (бриканил*), **гексопреналин** (ипрадол*) действуют от 4 до 6 ч. Бронхолитическое действие начинается быстро (латентный период 2-5 мин) и достигает максимума через 40-60 мин. Эти препараты можно использовать для купирования и профилактики бронхоспазма.

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

Наряду с бронхолитическим действием все перечисленные препараты оказывают также токолитическое действие (см. главу «Средства, влияющие на миоэпителий»). Побочные эффекты: снижение артериального давления, тахикардия, мышечный тремор, отек слизистой оболочки бронхов, потливость, тошнота, рвота.

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

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

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

Средства, блокирующие М-холинорецепторы

Как бронхолитики, М-холиноблокаторы уступают по эффективности β_2 -адреномиметикам. Это обусловлено несколькими причинами. Во-первых, распределение М-холинорецепторов в бронхиальном дереве таково, что чем дистальнее расположен бронх, тем меньше в нем М-холинорецепторов (таким образом, М-холиноблокаторы устраняют спазм не столько мелких, сколько крупных бронхов). Во-вторых, снижение тонуса бронхов представляет собой результат блокады M_3 -холинорецепторов гладкомышечных клеток бронхов, в то же время на пресинаптической мембране холинергических синапсов находятся M_2 -холинорецепторы (ауторецепторы), блокада которых (по принципу обратной отрицательной

связи) приводит к усилению выделения ацетилхолина в синаптическую щель. При повышении концентрации ацетилхолина в синаптической щели он конкурентно вытесняет М-холиноблокаторы из связи с М₃-холинорецепторами на мембране гладкомышечных клеток, препятствуя его бронхолитическому действию. Кроме того, М-холиноблокаторы уменьшают секрецию бронхиальных желез, что при бронхиальной астме нежелательно (снижение объема секреции делает мокроту более вязкой и трудноотделяемой). В связи с вышеизложенным блокаторы М-холинорецепторов рассматривают как вспомогательные средства.

Ипратропия бромид (атровент*, итроп*) имеет в структуре четвертичный атом азота, и обладает низкой липофильностью, поэтому при ингаляционном применении практически не всасыва-

ется в системный кровоток. Бронхолитический эффект развивается через 30 мин после ингаляции, достигает максимума через 1,5-2 ч и продолжается 5-6 ч. Побочные эффекты: сухость во рту. Системных побочных (атропиноподобных) эффектов практически не вызывает.

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

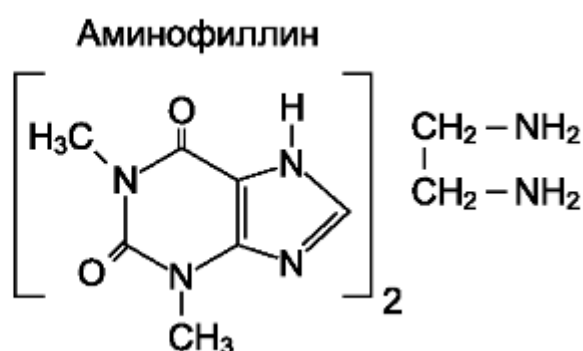
Бронхолитическим действием обладают все атропиноподобные средства, однако их применение в качестве бронхолитиков ограничено в связи с большим количеством побочных эффектов.

Спазмолитики миотропного действия

К бронхолитикам миотропного действия относят метилксантины: теофиллин и аминофиллин.

Теофиллин мало растворим в воде (1:180).

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



Метилксантины как бронхолитические средства не уступают по эффективности β₂-адреномиметикам, но в отличие от β₂-адреномиметиков их не вводят ингаляционно. Механизм бронхолитического действия

метилксантинов связывают с блокадой аденозиновых A_1 -рецепторов гладкомышечных клеток, а также с неизбирательным ингибированием фосфодиэстеразы (типов III, IV). Угнетение фосфодиэстеразы в гладкомышечных клетках бронхов (фосфодиэстераза IV) приводит к накоплению в клетках цАМФ и снижению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , в результате в клетках уменьшается активность киназы легких цепей миозина и нарушается взаимодействие актина и миозина. Это приводит к расслаблению гладких мышц бронхов (спазмолитическое действие). Аналогичным образом теофиллин действует на гладкие мышцы кровеносных сосудов, вызывая расширение сосудов. Под действием теофиллина в тучных клетках также увеличивается концентрация цАМФ (за счет угнетения фосфодиэстеразы IV) и снижается концентрация Ca^{2+} . Это препятствует дегрануляции тучных клеток и высвобождению медиаторов воспаления и аллергии. Ингибирование фосфодиэстеразы в кардиомиоцитах (фосфодиэстераза III) приводит к накоплению в них цАМФ и повышению концентрации Ca^{2+} (повышение силы сердечных сокращений, тахикардия). При действии на систему органов дыхания, кроме бронхолитического действия, отмечается усиление мукоцилиарного клиренса, уменьшение легочного сосудистого сопротивления, стимуляция дыхательного центра и улучшение сокращений дыхательных мышц (межреберных и диафрагмы). Кроме того, теофиллин оказывает слабое антиагрегантное и диуретическое действие. При приеме внутрь быстро и полно всасывается из кишечника (биодоступность выше 90%). Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Скорость метаболизма и продолжительность действия неодинаковы у разных пациентов (в среднем - около 6 ч). Побочные эффекты: беспокойство, нарушение сна, тремор, головная боль (связаны с блокадой аденозиновых рецепторов в ЦНС), тахикардия, аритмии (связаны с блокадой аденозиновых рецепторов сердца и ингибированием фосфодиэстеразы III), тошнота, рвота, понос. Разработаны таблетированные лекарственные формы теофиллина пролонгированного действия: эуфиллин ретард Н*, эуфилонг*, уни-дур*, вентакс*, спofilлин ретард*, теопэк*, теодур* и др. Ретардформа отличается более медленным высвобождением действующего начала в системный кровоток. При применении пролонгированных форм теофиллина максимальная концентрация достигается через 6 ч, а общая продолжительность действия увеличивается до 12 ч. К пролонгированным формам аминофиллина можно отнести ректальные суппозитории (применяют по 360 мг 2 раза в сутки).

В настоящее время на стадии клинических исследований находятся избирательные ингибиторы фосфодиэстеразы IV циломиласт (арифло*), рофлюмиласт. Эти препараты не только обладают бронхолитическим действием. При их применении уменьшается количество и активность нейтрофилов, Т-лимфоцитов CD_8^+ , уменьшается пролиферация Т-хелперов CD_4^+ и синтез ими цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5), подавляется продукция фактора некроза опухолей моноцитами, а также синтез лейкотриенов. В

результате уменьшается воспалительный процесс в стенке бронхов. Избирательные ингибиторы фосфодиэстеразы IV могут применять как в фармакотерапии бронхиальной астмы, так и в фармакотерапии хронических обструктивных болезней легких. Общая проблема всех разрабатываемых препаратов - высокая частота тошноты и рвоты, что способно значительно ограничить их клиническое применение.

Фармацевтическая промышленность выпускает комбинированные препараты с бронхолитическим действием.

Для ингаляций применяют дитэк* (дозированный аэрозоль, содержащий в 1 дозе 50 мкг фенотерола и 1 мг кромоглициевой кислоты), инталплюс* (дозированный аэрозоль, содержащий в 1 дозе салбутамола 100 мкг и динатриевой соли кромоглициевой кислоты 1 мг), беродуал* (раствор для ингаляций и дозированный аэрозоль, содержащий в 1 дозе фенотерола гидробромида 50 мкг и ипратропия бромида 20 мкг), комбивент* (дозированный аэрозоль, содержащий в 1 дозе салбутамола сульфата 120 мкг и ипратропия бромида 20 мкг), серетидмультидиск*, содержащий салметерол с флутиказоном.

Для применения внутрь используют таблетки теофедрин Н* (одна таблетка содержит теofilлина 100 мг, эфедрина гидрохлорида 20 мг, экстракта красавки сухого 3 мг, парацетамола 200 мг, фенобарбитала 20 мг, цитизина 100 мкг); капсулы и сироп Трисолвин* (1 капсула содержит: теofilлина безводного 60 мг, гвайфенезина 100 мг, амброксола 30 мг; 5 мл сиропа содержат: теofilлина безводного 50 мг, гвайфенезина 30 мг, амброксола 15 мг), капли солутан* (1 мл соответствует 34 каплям и содержит: алкалоида корня красавки радобелина 100 мкг, эфедрина гидрохлорида 17,5 мг, прокаина гидрохлорида 4 мг, экстракта толуанского бальзама 25 мг, натрия йодида 100 мг, сапонины 1 мг, масла укропного 400 мкг, воды горькоминеральной 30 мг).

Течению бронхиальной астмы часто сопутствуют такие проявления гиперчувствительности немедленного типа, как крапивница, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и ангионевротический отек (отек Квинке). Их вызывает гистамин, выделяющийся из сенсibilизированных тучных клеток в ходе дегрануляции. Для устранения этих симптомов применяют антигистаминные препараты, блокирующие гистаминовые Н₁-рецепторы (см. раздел «Противоаллергические средства»).

Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием

Препараты глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды имеют сложный механизм антиастматического действия, в котором можно выделить несколько компонентов: противовоспалительное, противоаллергическое и иммуносупрессивное.

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов имеет несколько механизмов. За счет экспрессии соответствующего гена они стимулируют продукцию липокортинов, естественных ингибиторов фосфолипазы А₂, что

приводит к уменьшению продукции в тучных клетках фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов и простагландинов. Кроме того, глюкокортикоиды подавляют синтез ЦОГ-2 (за счет репрессии соответствующего гена), что также приводит к снижению синтеза простагландинов в очаге воспаления (см. рис. 17-1). Глюкокортикоиды угнетают синтез молекул межклеточной адгезии, что затрудняет проникновение моноцитов и лейкоцитов в очаг воспаления. Все это приводит к уменьшению воспалительной реакции, препятствует развитию гиперреактивности бронхов и возникновению бронхоспазма.

Глюкокортикоиды оказывают иммуносупрессивное действие, угнетая продукцию ИЛ (за счет репрессии соответствующих генов), в том числе ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-4 и др. В связи с этим они подавляют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и препятствуют образованию антител, в том числе IgE.

Глюкокортикоиды уменьшают количество и сенсibilизацию тучных клеток (за счет уменьшения продукции ИЛ-3 и ИЛ-4), препятствуют биосинтезу в тучных клетках цистеиниловых лейкотриенов (за счет активации липокортина-1 и угнетения фосфолипазы A_2), а также стабилизируют мембраны тучных клеток, препятствуя их дегрануляции (см. рис. 17-1). Это приводит к подавлению аллергической реакции немедленного типа. Глюкокортикоиды также сенсibilизируют β_2 -адренорецепторы бронхов к циркулирующему в крови адреналину, в результате чего они усиливают бронхолитическое действие адреналина.

Глюкокортикоиды для резорбтивного действия (преднизолон, дексаметазон, бетаметазон и т.д.) высоко эффективны при бронхиальной астме. Однако большое количество возникающих при этом

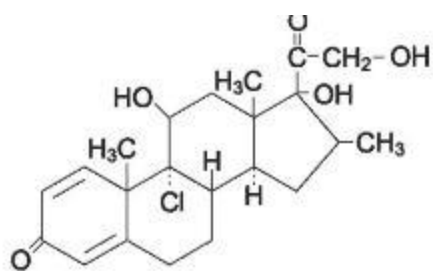
побочных эффектов делает целесообразным использование препаратов глюкокортикоидов для ингаляционного введения. К препаратам этой группы относят беклометазон, флутиказон, флунизолид и будесонид. Эти препараты практически не всасываются в системный кровоток, вследствие чего удается избежать побочных эффектов, связанных с их резорбтивным действием. Антиастматическое действие глюкокортикоидов нарастает постепенно при их регулярном применении. Используют их обычно для систематического лечения. В последние годы эти препараты стали выпускаться в порошковых (не содержащих фреона) дозированных аэрозолях, активируемых вдохом.

Беклометазон выпускают в ингаляторах различных модификаций: бекотид* (дозированный аэрозоль, 200 доз), беклазон* (дозированный аэрозоль, 200 доз во флаконе), беклазон - легкое дыхание* (дозированный аэрозоль, 200 доз во флаконе с оптимизатором дозы), бекломет-изихалер* (порошок для ингаляций, 200 доз в дозирующем устройстве изихалер), бекодиск* (порошок для ингаляций, 120 доз в комплекте с дискхалером). Беклометазон применяют главным образом для профилактики приступов бронхоспазма. Эффективен только при регулярном применении. Эффект развивается постепенно и достигает максимума на 5-7-е сутки от начала использования. Обладает выраженным противоаллергическим,

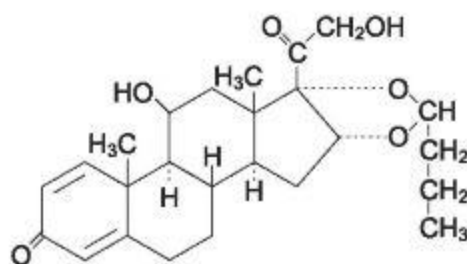
противовоспалительным и противоотечным действием. Уменьшает эозинофильную инфильтрацию легочной ткани, снижает гиперреактивность бронхов, улучшает показатели функции внешнего дыхания, восстанавливает чувствительность бронхов к бронхолитическим средствам. Применяют 2-4 раза в сутки. Поддерживающая доза 100-200 мкг. Побочное действие: дисфония (изменение или охриплость голоса), чувство жжения в зеве и гортани, крайне редко - парадоксальный бронхоспазм. При длительном применении может развиваться кандидамикоз ротовой полости и глотки. Кроме того, препараты беклометазона (беконазе*) могут применяться для лечения аллергического ринита.

Флунизолид (ингакорт*) по фармакологическим свойствам и применению сходен с беклометазоном. Отличается от него более интенсивным всасыванием в системный кровоток, однако вследствие выраженного пресистемного метаболизма биодоступность флунизолида не превышает 40%, $t_{1/2}$ составляет 1-8 ч. Так же, как и беклометазон, можно применять при аллергическом рините.

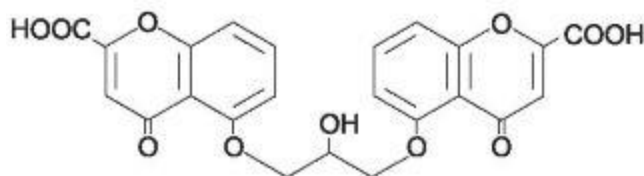
Будесонид (будесонид мите*, будесонид форте*, пульмикорт турбухалер*) по фармакологическим свойствам и применению сходен с беклометазоном, но имеет ряд отличий. Будесонид имеет более продолжительное действие, в связи с этим его применяют 1-2 раза в сутки. Нарастание эффекта до максимума происходит более продолжительное время (в течение 1-2 нед). При ингаляционном введении около 28% препарата попадает в системный кровоток. Будесонид применяют не только при бронхиальной астме, но также и в дерматологии в составе мазей и кремов апулеин*. Местные побочные эффекты такие же, как у беклометазона. Кроме того, могут наблюдаться побочные эффекты со стороны ЦНС в виде депрессии, нервозности, возбудимости.



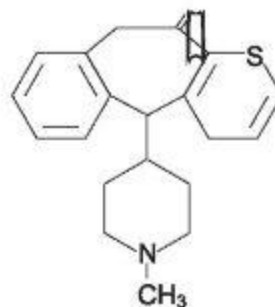
Беклометазон



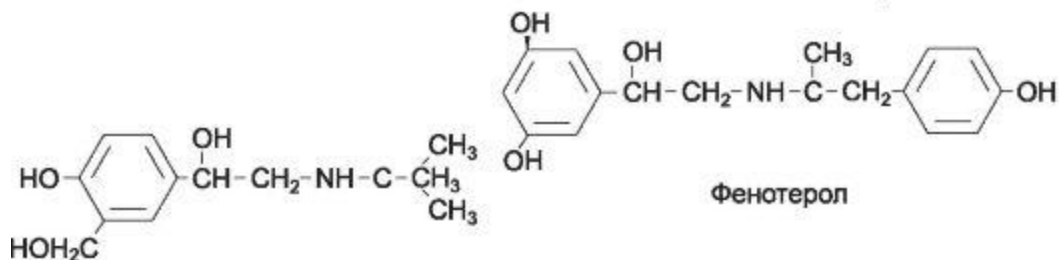
Будесонид



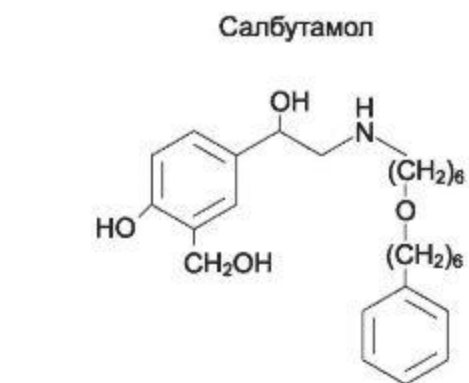
Кромоглициевая кислота



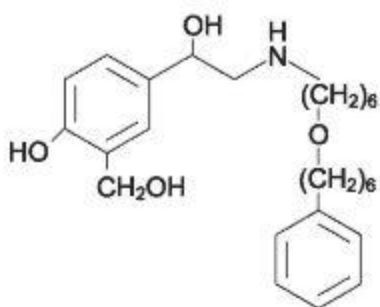
Кетотифен



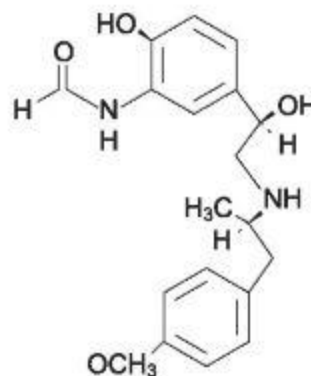
Фенотерол



Салбутамол



Салметерол



Формотерол

Флутиказон применяют при бронхиальной астме (дозированный аэрозоль фликсотид*), при аллергическом рините (спрей для носа фликсоназе)*, при заболеваниях кожи (мазь и крем кутивейт*). При бронхиальной астме препарат применяют 2 раза в сутки ингаляционно (20% от введенной дозы всасывается в системный кровоток). По свойствам и фармакокинетике сходен с будесонидом.

При ингаляционном применении глюкокортикоидов нельзя исключить их системную абсорбцию и риск угнетения инкреции эндогенных глюкокортикоидов (по механизму обратной отрицательной связи). Непрерывно ведется изыскание более совершенных препаратов глюкокортикоидов, одна из новых групп - «мягкие» глюкокортикоиды. К ним

относят лотепадндола этабонат (применяющийся в офтальмологии) и циклесонид, рекомендуемый к применению при бронхиальной астме.

Циклесонид - эстерифицированный стероид, не содержащий галогенов, пролекарство. Действующее начало - дезизобутил-рил-циклесонид образуется только после попадания циклесонида в дыхательные пути, где он преобразуется эстеразами. Применяют 1 раз в сутки, хорошо переносится, в меньшей степени, чем флутиказон, подавляет образование естественных глюкокортикоидов.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

К препаратам этой группы относятся кромоглициевая кислота, недокромил, кетотифен.

Кромоглициевая кислота стабилизирует мембраны тучных клеток, препятствуя входу в них ионов кальция. В связи с этим

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

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

Кетотифен (задитен*, зетифен*) имеет свойства стабилизатора мембран тучных клеток и блокатора H_1 -рецепторов. Практически полностью всасывается из кишечника. Не очень высокая биодоступность (около 50%)

объясняется эффектом первого прохождения через печень; $t_{1/2}$ 3-5 ч. Применяют внутрь по 1 мг 2 раза в сутки (во время еды). Побочные эффекты: седативное действие, замедление психомоторных реакций, сонливость, сухость во рту, увеличение массы тела, тромбоцитопения.

Средства с антилейкотриеновым действием

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов

Бронхоспазм, вызываемый цистеинилсодержащими лейкотриенами LTC₄, LTD₄ и LTE₄ (ранее известными как медленно реагирующая субстанция анафилаксии), - это результат стимуляции специфических лейкотриеновых рецепторов бронхиол (LTD₄-рецепторы). Устраняют бронхоконстрикторное действие лейкотриенов конкурентные блокаторы лейкотриеновых рецепторов (см. рис. 17-1). К ним относят: зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст.

Зафирлукаст (аколат^{*}) не только устраняет бронхоспазм, вызываемый цистеиниловыми лейкотриенами (LTC₄ LTD₄ LTE₄), но и оказывает противовоспалительное действие, уменьшая проницаемость сосудов, экссудацию и отек слизистой оболочки бронхов. Из кишечника всасывается медленно и неполно. $t_{1/2}$ около 10 ч. Применяют внутрь натощак (за 1 ч до еды) или через 2 ч после последнего приема пищи, 2 раза в сутки. Действие препарата развивается медленно, около суток, поэтому зафирлукаст применяют для профилактики приступов бронхиальной астмы, при длительном лечении бронхиальной астмы. Применяют его также при аллергическом рините. Побочные эффекты: диспепсия, фарингит, гастрит, головная боль. Зафирлукаст ингибирует микросомальные ферменты печени, поэтому удлиняет действие некоторых лекарственных средств.

Монтелукаст (сингулер^{*}) избирательный антагонист LTD₄-рецепторов. В отличие от зафирлукаста не ингибирует микросомальные ферменты печени (не изменяет продолжительность действия других лекарственных веществ).

Ингибиторы синтеза лейкотриенов

Зилеутон избирательно угнетает 5-липоксигеназу, препятствуя биосинтезу лейкотриенов (см. рис. 17-1). Применяют внутрь, зилеутон быстро всасывается из кишечника, $t_{1/2}$ 1-2,3 ч. Механизм действия препарата определяет основную сферу его применения: профилактика приступов бронхоспазма при бронхиальной астме и профилактика бронхоспазма, вызванного применением нестероидных противовоспалительных средств. Неизбирательные ингибиторы ЦОГ (особенно ацетилсалициловая кислота) могут спровоцировать бронхоспазм вследствие «субстратного шунтирования» арахидоновой кислоты (накапливающаяся при угнетении ЦОГ арахидоновая кислота расходуется на биосинтез лейкотриенов, которые и вызывают бронхоспазм).

Побочные эффекты: лихорадка, миалгия, диспепсия, головокружение.

Препараты моноклональных антител к IgE

Омализумаб (ксолаир^{*}) - препарат рекомбинантных человеческих моноклональных антител к IgE. Омализумаб связывается с циркулирующими

в плазме крови IgE и уменьшает их количество, тем самым он препятствует связыванию IgE с высокоаффинными рецепторами FcεRI на мембранах тучных клеток. Кроме того, при регулярном применении омализумаба, количество FcεRI в мембранах тучных клеток уменьшается. Вероятно, это вторичная реакция на уменьшение количества IgE в плазме крови. Омализумаб не связывается с уже фиксированными к тучным клеткам антителами и не вызывает агглютинацию тучных клеток. При применении препарата урежаются приступы и восстанавливается чувствительность к ингаляционным глюкокортикоидам (что особенно ценно при развитии резистентности к глюкокортикоидам). Препарат вводят подкожно в дозе 150-375 мг один раз в 2-4 нед. В качестве побочных эффектов наблюдают инфекции верхних дыхательных путей (в том числе вирусные) и осложнения в местах инъекций (покраснение, боль и зуд). Возможны также головная боль и аллергические реакции.

ПРЕПАРАТЫ СУРФАКТАНТОВ

Лекарственные средства, временно замещающие природный сурфактант при нарушениях его образования.

Эндогенный сурфактант - поверхностно-активное вещество, синтезирующееся в альвеолярных клетках и в виде тонкого слоя, выстилающее внутреннюю поверхность легких. Легочный сурфактант не позволяет альвеолам спадаться, обладает защитными свойствами в отношении альвеолярных клеток, а также регулирует реологические свойства бронхолегочного секрета и облегчает отделение мокроты. Нарушение биосинтеза сурфактанта у новорожденных проявляется респираторным дистресс-синдромом, а также может наблюдаться у взрослых при различных бронхолегочных заболеваниях.

Основное показание к применению препаратов сурфактантов - респираторный дистресс-синдром у недоношенных детей.

Куросурф* - препарат сурфактанта, содержащий фосфолипидные фракции (фосфатидилхолин) и низкомолекулярные гидрофобные протеины (1%), выделенные из легочной ткани свиней. Применяют при респираторном дистресс-синдроме, связанном с дефицитом сурфактанта у новорожденных (недоношенных) детей (с массой тела не менее 700 г). Применение препарата рассчитано на восстановление адекватного дыхания и допускается только в клинических условиях (учитывая необходимость искусственной вентиляции легких и мониторингования).

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