

ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, г. Донецк
ИНВХ им. В.К. Гусака, г. Донецк

Кафедра педиатрии №3



Лекарственно- индуцированный кашель

Научно-практическая конференция

"Актуальные вопросы заболеваний органов дыхания у детей"

Тонких Н.А. (к.мед.н., доцент, ст. научный сотрудник)

Донецк, 20.11.2023

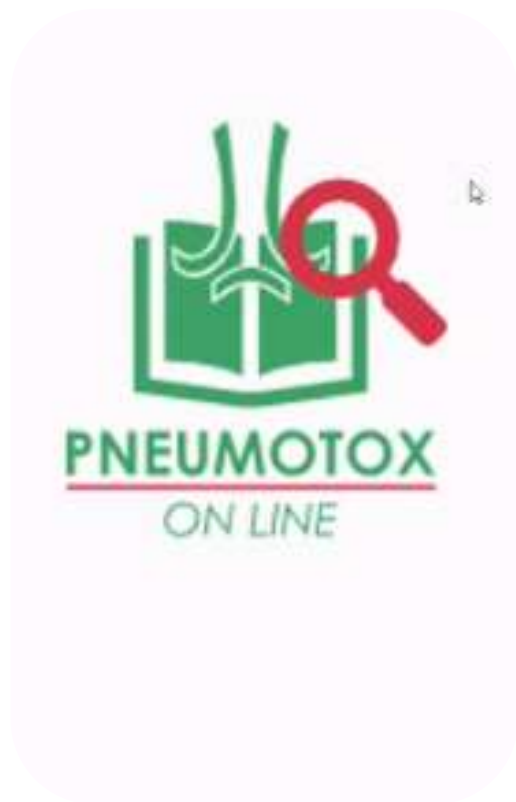
Кашель является публичным свидетельством разнообразных заболеваний



**«Любовь и кашель невозможно
утаить»
(«Love and cough cannot be hide»)**

**Джордж Герберт
(George Herbert)**

Веб-сайт о респираторных заболеваниях, вызванных лекарствами



Зарегистрировано 74 лекарственных препарата, на фоне применения которых может развиваться кашель

Филипп Камю, доктор медицины,
Франция

Фенотипы гиперсенситивного хронического кашля

- Внелегочные причины и заболевания нижних дыхательных путей у пациентов, не принимающих ИАПФ, не курящих, с нормальной рентгенограммой органов дыхания.
- Триада: кашлевой вариант БА/неастматический эозинофильный бронхит; ГЭРБ; кашлевой синдром ВДП/постназальный затек (80%)
- Лекарственный кашель (ИАПФ, β -блокаторы, ирритативный эффект ингаляций и др.)
- Идиопатический рефрактерный кашель
- Кашель, связанный с другими заболеваниями

Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием кашля

ЛС, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

ЛС	Частота	Механизм
Ингибиторы АПФ	0,4-48%	Накопление брадикинина и субстанции Р
Блокаторы кальциевых каналов	у 45,4% с ГЭРБ	Расслабление нижнего пищеводного сфинктера и снижение клиренса пищевода
Статины	нет данных	1. Увеличивают образование простаглицлина 2. Увеличивают продукцию оксида азота 3. Увеличивают экспрессию рецепторов брадикинина

Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием кашля

Наркотические анальгетики		
ЛС	Частота	Механизм
Опиоиды	2,7-66%	Подавление активности симпатической нервной системы, способствуя доминированию n.vagus (кашель и бронхоконстрикция)
Морфин	нет данных	Те же, что и у всего класса опиоидных анальгетиков + высвобождение гистамина
Фентанил	18-65% (в/в)	

Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием кашля

Другие ЛС

ЛС	Частота	Механизм
Интерферон альфа	5,7-10%	Предположительно гиперреактивность бронхов
Латанопрост	нет данных	Интенсификация кашлевого рефлекса на уровне ЦНС за счет влияния на простагландин F2 α
Лефлуномид	3%	На фоне иммуносупрессии кашель м.б. вызван рекуррентной инфекцией
Омепразол, пантопразол	0-13% 4-23%	Не известен
Рибавирин +интерферон альфа	9,6-19%	Может усиливать выраженность постназального затека
Ситаглиптин	8%	Ингибирование ДПП-4 может вести к усилению аллергического воспаления

Прием ингибиторов ангиотензин-превращающих ферментов (ИАПФ)

- Развитие кашля при приеме капторила впервые описано в 1985 г.
- Предикторами кашля являются: пожилой возраст (старше 65 лет), женский пол, кашель в анамнезе из-за другого ИАПФ и прием статинов
- Кашель начинается через несколько часов-недель (чаще в течение 1-го месяца)
- Постоянный сухой кашель в сочетании с ощущением щекотания или царапания в горле

Кашель при приеме ИАПФ

- Кашлевые толчки средней частоты, низкотональные
- Описана зависимость «доза-эффект» между частотой кашля и дозировкой ИАПФ
- **За многолетний период использования ИАПФ в отделении детской кардиологии и кардиохирургии только у 1 пациента данный препарат был отменен из-за появления кашля**

Ингибиторы АПФ (0 – 44%, в среднем 10%)	
Зофеноприл	0,4- 2,6%
Каптоприл	0,7-48%
Лизиноприл	18,1- 72%
Периндоприл	0,001 - 11%
Рамиприл	3,0 – 24,3
Фозиноприл	9,7-12%
Хинаприл	2-4,3%
Эналаприл	10,5% - 34,4%

Кашель при приеме ИАПФ

- БРАДИКИНИН, образовавшийся из кининогена под воздействием калликреина, и субстанция Р имеют короткий период полураспада в результате быстрого разложения под действием АПФ в верхних и нижних ДП
- Прием ИАПФ блокирует инактивацию брадикинина и субстанции Р и приводит к накоплению этих веществ
- БРАДИКИНИН также активирует фосфолипазу А2, потенцируя повышенный выброс лейкотриенов, гистамина и других БАВ, вызывая кашель, бронхоспазм и выделения из носа



Прием **железа** в ряде случаев успешно уменьшает сухой кашель, вызванный ИАПФ, и этот факт подтверждает гипотезу о том, что кашель, вызванный ИАПФ, может быть связан с избыточной генерацией NO в эпителиальных клетках бронхов

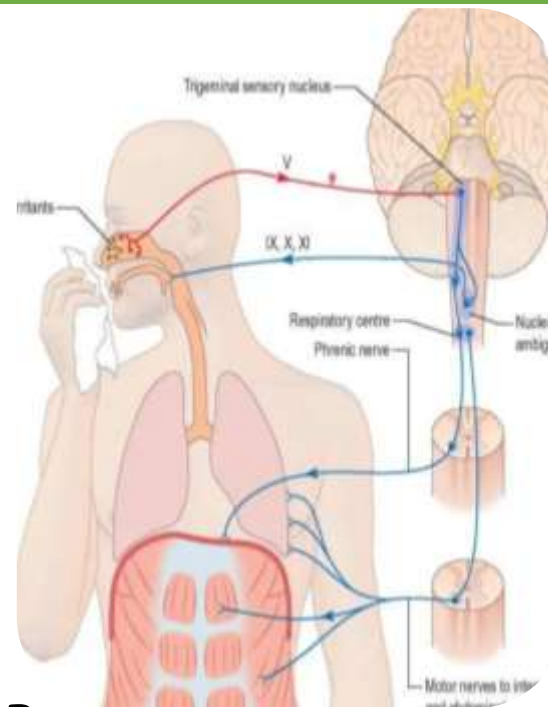
Iron supplements may stop ACE inhibitor cough, 2001

Кашель при приеме ИАПФ

- ИАПФ может повышать чувствительность кашлевого рефлекса и увеличивать тяжесть уже имеющегося хронического кашля
- Нередко назначение ИАПФ провоцирует развитие кашля у больных ГЭР, ранее не отмечавших этот симптом
- После отмены ИАПФ кашель прекращается в среднем в течение 1-4 недель, однако иногда может продолжаться до 3- 8 мес.

Блокаторы кальциевых каналов и ГЭРБ

- Препараты не оказывают прямого прокашлевого действия
- Вызывают кашель и/или бронхоспазм, провоцируя ГЭР за счет ослабления тонуса гладких мышц нижнего пищеводного сфинктера и снижения пищеводного клиренса. В нижней трети пищевода активируют дугу кашлевого рефлекса
- Наличие симптомов «нетипичных» для ГЭРБ в 70% может наблюдаться и в отсутствие «типичных»: изжоги и регургитации



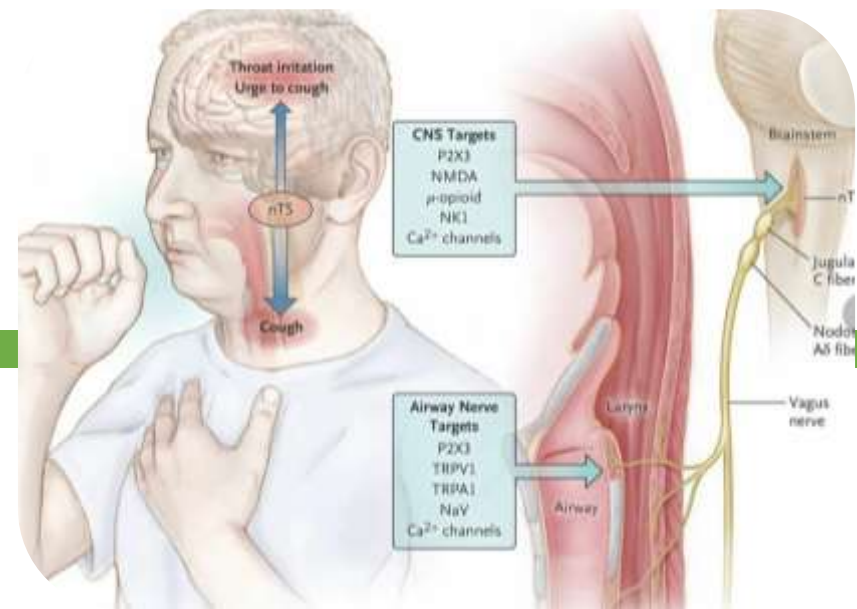
Препараты, снижающие тонус нижнего пищеводного сфинктера:

- М-холинолитики;
- миогенные спазмолитики;
- теофиллин;
- диазепам;
- β -агонисты (изопроterenолол);
- β -блокаторы;
- нитраты;
- прогестерон;
- ГКС;
- ферментные препараты



Сфинктер пропускает
содержимое желудка
в пищевод

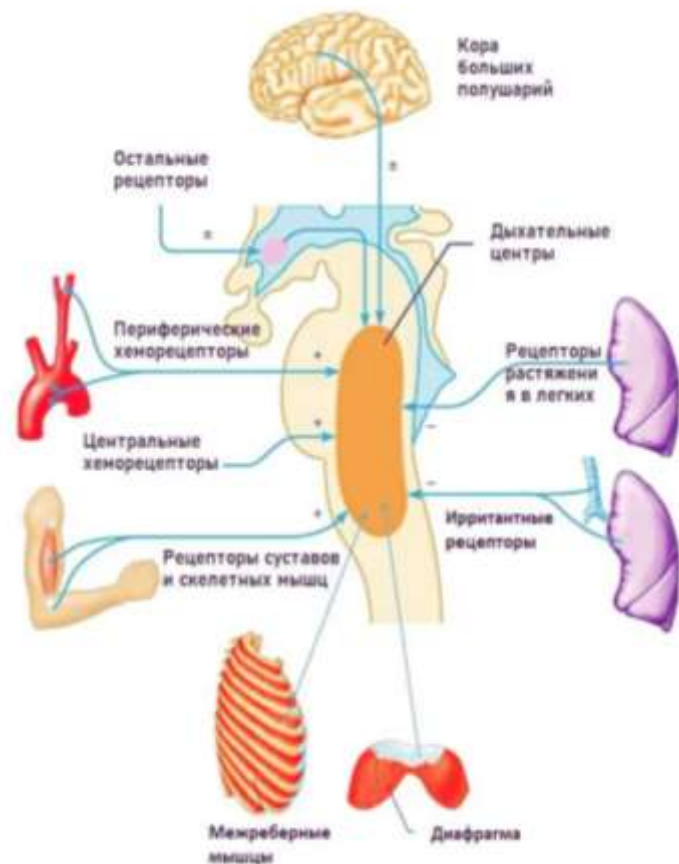
Опиоиды



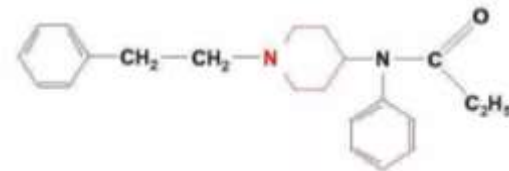
- Частота кашля, вызванного опиоидами, составляет 28-66%;
- Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития кашля:
 - подавление активности симпатической нервной системы, стимулируя n.vagus (индуцируют бронхоконстрикцию и кашель);
 - может запускать легочный хеморефлекс за счет сокращения гладкой мускулатуры трахеи и стимуляции С-волокон (n.vagus) и юстакапиллярных рецепторов кашлевого рефлекса

Опиоиды

- могут вызывать кашель при болюсном в/в введении, способствуя высвобождению гистамина, повышая тем самым возбудимость быстро адаптирующихся рецепторов кашлевого рефлекса;
- индуцированная опиоидами мышечная ригидность может вызывать не только кашель, но и внезапное смыкание голосовых связок или надгортанную обструкцию дыхательных путей мягкими тканями



Фентанил



- Широко используется для достижения обезболивания и снижения тревожности при общей анестезии.
- Кашель наблюдается у 18-65% пациентов при в/в введении в виде болюса и является распространенной проблемой в хирургической практике
- Мета-анализ 34 исследований показал, что лидокаин, кетамин, пропофол, дезоцин, дексаметазон могут помочь уменьшить вызванный фентанилом кашель

Выводы:



- Лекарственный кашель является не самой распространенной причиной хронического кашля
- При необъяснимом хроническом кашле, после исключения кашлевого варианта бронхиальной астмы/неастматического эозинофильного бронхита; гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; кашлевого синдрома верхних дыхательных путей/постназального затека и других распространенных причин хронического кашля, следует рассмотреть возможность лекарственно-индуцированного кашля



Выводы:

- Выяснение возможности приема любых лекарственных препаратов, которые могут вызывать кашель - важный шаг в диагностике и лечении хронического кашля!
- Если кашель проходит в течение 1-4 недель после отмены препарата, это рассматривается как побочный эффект лекарственного препарата.
- Распознавание медикаментозного кашля клинически важно, т.к. его идентификация поможет разрешению кашля без дальнейших диагностических или терапевтических усилий.



Педиатр.
Норман Роквелл

Благодарю за
внимание!