

**Клиническая фармакология
противокашлевых,
отхаркивающих,
антигистаминных ЛС**

Кашель

Защитный рефлекс, направленный на восстановление проходимости трахеобронхиальной системы путем удаления избытка бронхиального секрета и мокроты



Противокашлевые средства, применяемые при сухом кашле

Препараты центрального действия

Наркотические

Кодеин (*Кодтерпин*)
Декстрометорфан (*Атуссин, Колдрекс-найт, Гриппекс, Туссин-плюс*)

Ненаркотические

Глауцина гидрохлорид (*Глаувент*)
Окселадин (*Тусупрекс, Пакселадин*)
Бутамирата цитрат (*Синекод, Стоптуссин*)

Препараты периферического действия

Преноксдиазина гидрохлорид (*Либексин*)

Условия рационального применения

- ❖ *Противокашлевые препараты не назначаются при повышенной бронхиальной секреции и обильном отделении мокроты*
- ❖ *Противокашлевые препараты, содержащие кодеин и декстрометорфан, при приеме больших доз или употреблении в течение длительного времени могут приводить к угнетению ЦНС и дыхания*
- ❖ *Препараты, содержащие декстрометорфан, могут вызывать вялость, сонливость, головокружение; их не рекомендуется применять водителям и лицам других профессий, требующих повышенного внимания*
- ❖ *Препараты, содержащие декстрометорфан, не следует сочетать с алкоголем из-за высокого риска угнетения ЦНС и дыхания*



ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА:

**рефлекторного
действия;**

**резорбтивного
действия**

МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА:

тиолсодержащие;

ВИЗИЦИНОИДЫ;

**протеолитические
ферменты**

**Путь введения: ингаляционно, внутритрахеально,
перорально, внутримышечно, внутривенно**

Показания к применению:

**Острые и хронические заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся выделением вязкой мокроты
(острый и хрон. бронхиты, ХОЗЛ);**

Лечение и профилактика респираторного дистресс-синдрома у недоношенных и новорожденных

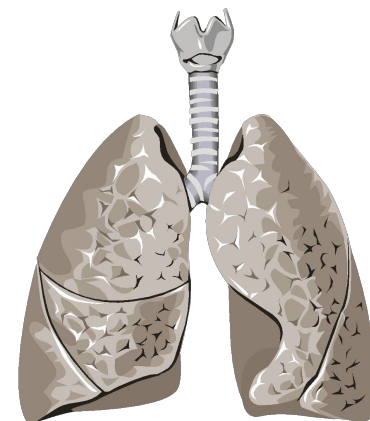
Отхаркивающие средства рефлекторного действия

Активный ингредиент	Препараты	Механизм действия
Терпингидрат	Кодтерпин, Колдрекс	Стимулируют рецепторы желудка, повышают секрецию слюнных и бронхиальных желез, активность мукоцилиарного транспорта, эффективность кашлевого рефлекса. Обволакивающее и противовоспалительное действие
Трава термопсиса	Табл. от кашля, Антитуссин, Кодесан	
Гвайфенезин	Гексапневмин, Туссин, Стоптуссин, Колдрекс бронхо	
Корень солодки	Грудной эликсир, Сбор грудной, Аджиколд сироп, Кофол табл., Кофанол	
Корень алтея Трава алтея	Алтемикс, Мукалтин, Муколитин плюс, Сбор грудной	

Отхаркивающие средства на основе эфирных масел

Активный ингредиент	Препараты	Механизм действия
Трава тимьяна (чабреца)	Бронхikum, Пертуссин, Эвкабал	Обладают отхаркивающим, противовоспалительным, слабым антисептическим действием. Уменьшают вязкость мокроты и способствуют ее отхождению
Лист эвкалипта	Пектуссин (мягк. лек. формы)	
Листья плюща	Геделикс, Проспан, Бронхипрет	
Другие растения: Трава душицы Трава фиалки Побеги багульника Корень девясила Лист мать-и-мачехи		

Отхаркивающие средства резорбтивного действия



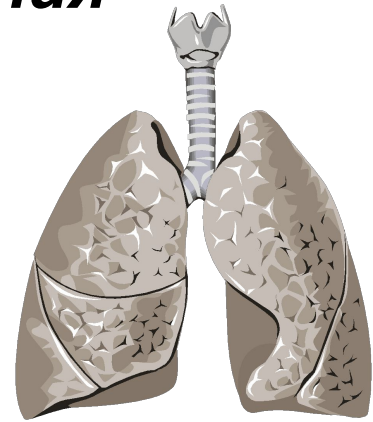
Активный ингредиент	Механизм действия
Натрия йодид Калия йодид	После всасывания в кровь выделяются бронхами, увеличивают бронхиальную секрецию, разжижают бронхиальный секрет
Натрия гидрокарбонат	
Аммония хлорид	

Условия рационального использования отхаркивающих средств

Больной должен выпивать дополнительно к физиологической норме 15-20% жидкости;

Ограничить прием или отменить препараты, обезвоживающие организм (мочегонные, слабительные и т.д.);

Не назначать совместно с отхаркивающими средствами препараты, тормозящие кашлевой рефлекс (содержащие кодеин, декстрометорфан, глауцин и т.д); препараты, сгущающие мокроту (H₁-гистаминолитики и т.п.)



Побочные эффекты

- ❖ **Препараты на основе лекарственных растений - аллергические реакции у предрасположенных лиц;**
- ❖ **Препараты на основе травы термопсиса – рвота; в больших дозах - стимуляция дыхания, затем угнетение (особенно у детей);**
- ❖ **Препараты йода – йодизм (насморк, кашель, акне, боль в суставах);**
- ❖ **Отхаркивающие препараты рефлекторного действия – стимуляция желудочной секреции**

МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

НАЗНАЧЕНИЕ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ:

- Торможение образования бронхиального секрета;
- Деполимеризация мукополисахаридов и гликопептидов бронхиального секрета;
- Регидратация мокроты;
- Стимуляция выведения мокроты из просвета трахеобронхиального дерева;
- Стимуляция синтеза сурфактанта

Протеолитические ферменты

Механизм действия:

- расщепляют пептидные связи в молекуле белков (гликопротеидов слизи);
- уменьшают вязкоэластические свойства мокроты, гноя;
- действуют только в некротизированных тканях, вязких секретах, экссудатах, неактивны в здоровых тканях.

ХИМИТРИПСИН, ТРИПСИН

РИБОНУКЛЕАЗА

ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗА

Применяются редко – аллергические реакции с развитием бронхоспазма

Путь введения: ингаляционно

МУКОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Механизм действия: дезинтеграция дисульфидных связей мукополисахаридов, повышение содержания сурфактанта, иммуноглобулинов G, A, лизоцима

Тиолсодержащие

- Ацетилцистеин
- Карбоцистеин

Производные визицина

- Бромгексин
- Амброксол

Опасность бронхоспазма;
При длительном применении ингибирует синтез лизоцима, Ig A, деятельность реснитчатого эпителия

Бромгексин – пролекарство.
Амброксол – активный метаболит бромгексина

Муколитические средства

Активный ингредиент	Торговое название
Ацетилцистеин	АЦЦ, Флуимуцил
Карбоцистеин	Флудитек, Мукосол, Карбоцистеин
Бромгексина гидрохлорид	Бронхосан, Солвин, Бисолвон
Амброксола гидрохлорид	Амбробене, Лазолван, Мукосолван, Муколван, Милистан от кашля (+карбоцистеин)

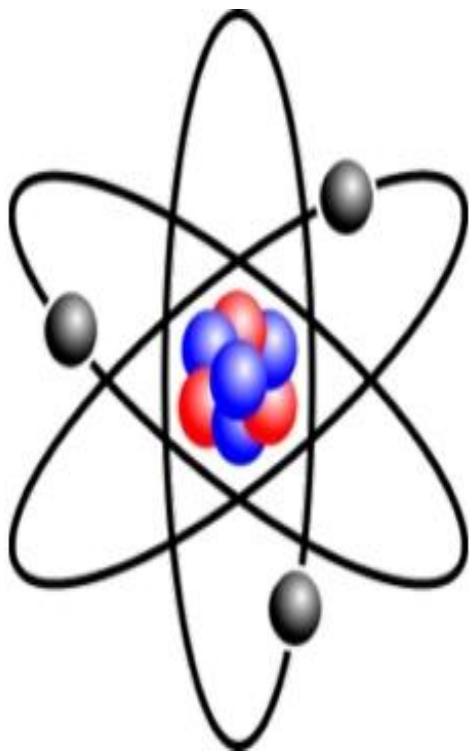
Условия рационального применения

- ❑ Бромгексин, амброксол обладают кислыми свойствами, несовместимы со ЛП, напитками, рН которых больше 6,3. Лучше запивать фруктовыми соками
- ❑ Муколитики (и отхаркивающие) нежелательно назначать лежачим больным («эффект затопления»)
- ❑ Прием муколитиков может провоцировать легочные кровотечения, бронхоспазм, нарушать функцию печени и почек, недопустимо сочетание муколитиков, отхаркивающих с атропиноподобными, антигистаминными ЛС
- ❑ АЦЦ в комбинации с нитроглицерином усиливает вазодилатационный эффект и антиагрегантные свойства

Условия рационального применения

- ❑ При приеме муколитических средств - «эффект мнимого ухудшения»
- ❑ Бромгексин не назначают детям до 3 лет, беременным, лицам с заболеваниями печени
- ❑ Карбоцистеин может применяться у больных бронхиальной астмой, т.к. не провоцирует бронхоспазм (в отличие от ацетилцистеина)
- ❑ Клинический эффект при приеме отхаркивающих и муколитических средств отмечается, как правило, через 6-8 дней

Гистамин



Из всех известных в настоящее время четырех типов рецепторов гистамина (H1-, H2-, H3-, H4-рецепторы), принадлежащих к группе GPCR, особый интерес для аллергологии представляют H1-рецепторы.

Именно H1-рецепторы, преобладающие в коже и на гладко-мышечных клетках, ответственны за развитие ранней и поздней (отсроченной) фазы аллергического ответа.

Эффекты гистамина

Патофизиологический механизм

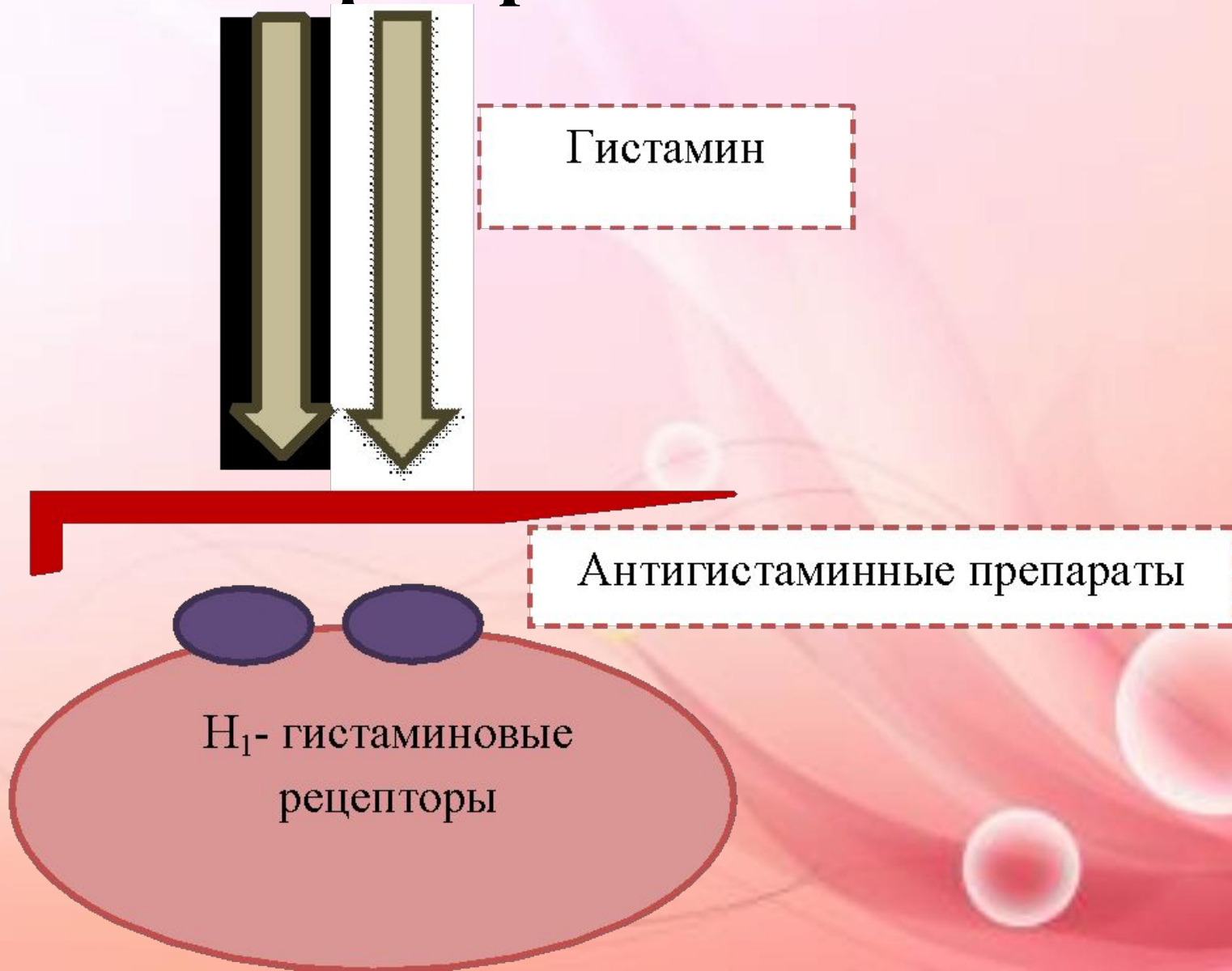
Спазм гладких мышц
бронхов, кишечника, матки
Повышение проницаемости
сосудов с выходом плазмы
в периваскул.пространства
Стимуляция чувствительных
нервных окончаний
Гиперсекреция слизи
Расширение капилляров

Клинические проявления

Приступ удушья,
боли в животе
Отек слизистых оболочек
и тканей, нарушение микро-
циркуляции
Чихание, зуд слизистых
оболочек и кожи
Заложенность носа, рино-
рея, диарея
Гиперемия

- Под термином “антигистаминные препараты” понимают средства, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы, а лекарства, воздействующие на H2-гистаминовые рецепторы (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.), называют H2-гистаминоблокаторами.

Механизм действия антигистаминных препаратов



Классификация

- **Антигистаминные препараты 1-го поколения**

- Дифенгидрамин (димедрол)
- Клемастин (тавегил)
- Хлоропирамин (супрастин)
- Мебгидролин (диазолин)
- Квифенадин (фенкарол)
- Прометазин (дипразин, пипольфен)
- Гидроксизин (атаракс)
- Ципрогептадин (перитол)
- Тримепразин (терален)

Классификация

- **Антигистаминные препараты 2-го поколения**



- Акривастин (семпрекс)
- Астемизол (гисманал)
- Диметинден (фенистил)
- Оксатомид (тинсет)
- Терфенадин (бронал, гистадин)
- **Азеластин** (аллергодил)
- **Левакабастин** (гистимет)
- Мизоластин
- **Лоратадин** (klaritin)
- Эпинастин (алезион)
- **Эбастин** (кестин)
- Бамипин (совентол)

Классификация

- Антигистаминные препараты 3-го поколения

- Цетиризин (зиртек)
- Фексофенадин (телфаст)



Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- Все они хорошо растворяются в жирах и, помимо H₁-гистаминовых, блокируют также холинергические, мускариновые и серотониновые рецепторы. Являясь конкурентными блокаторами, они обратимо связываются с H₁-рецепторами, что обуславливает использование довольно высоких доз. Для них наиболее характерны следующие фармакологические свойства.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Седативное действие**, определяется тем, что большинство антигистаминных препаратов первой генерации, легко растворяясь в липидах, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются с H₁-рецепторами головного мозга. Возможно, их седативный эффект складывается из блокирования центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Анксиолитическое действие**, свойственное гидроксизину, может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Противорвотный эффект** также, вероятно, связаны с центральным холинолитическим действием препаратов. Некоторые антигистаминные (дифенгидрамин, прометазин, циклизин, меклизин) средства уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта, в связи с чем могут использоваться при болезнях движения.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Атропиноподобные реакции, связанные с антихолинергическими свойствами препаратов, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Проявляются сухостью во рту и носоглотке, задержкой мочи, запорами, тахикардией и нарушениями зрения.**

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- Ряд H₁-гистаминоблокаторов уменьшает симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Противокашлевое действие** наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Антисеротониновый эффект**, свойственный прежде всего ципрогептадину, обуславливает его применение при мигрени.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **α 1-блокирующий эффект** с периферической вазодилатацией, особенно присущий антигистаминным фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Местноанестезирующее (кокаиноподобное) действие** характерно для большинства антигистаминных средств (возникает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия). Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем новокаин.

Антигистаминные препараты первого поколения (седативные).

- **Тахифилаксия:** снижение антигистаминной активности при длительном приеме, подтверждающее необходимость чередования лекарственных средств каждые 2-3 недели.

Хлоропирамин

- **Обладает значительной антигистаминной активностью, периферическим антихолинергическим и умеренным спазмолитическим действием.**
- **Эффективен в большинстве случаев для лечения сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита, отека Квинке, крапивницы, атопического дерматита, экземы, зуда различной этиологии; в парентеральной форме — для лечения острых аллергических состояний, требующих неотложной помощи.**
- **Предусматривает широкий диапазон используемых терапевтических доз.**
- **Не накапливается в сыворотке крови, поэтому не вызывает передозировку при длительном применении.**

Хлоропирамин

- Для супрастина характерно быстрое наступление эффекта и кратковременность (в том числе и побочного) действия.
- При этом хлоропирамин может комбинироваться с неседативными H₁-блокаторами с целью увеличения продолжительности противоаллергического действия.

Клемастин (тавегил)

- Клемастин (тавегил) — высокоэффективный антигистаминный препарат, сходный по действию с дифенгидраминам. Обладает высокой антихолинергической активностью, однако в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер.

Дифенгидрамин

- Дифенгидрамин, наиболее известный под названием димедрол, — один из первых синтезированных H₁-блокаторов.
- Он обладает достаточно высокой антигистаминной активностью и снижает выраженность аллергических и псевдоаллергических реакций.
- За счет существенного холинолитического эффекта имеет противокашлевое, противорвотное действие и в то же время вызывает сухость слизистых, задержку мочеиспускания.
- Вследствие липофильности димедрол дает выраженную седатацию и может использоваться как снотворное.
- Оказывает значительный местноанестезирующий эффект, вследствие чего иногда применяется как альтернатива при непереносимости новокаина и лидокаина.

Ципрогептадин

- **Ципрогептадин** (перитол) наряду с антигистаминным обладает значительным антисеротониновым действием. В связи с этим он в основном используется при некоторых формах мигрени, демпинг-синдроме, как средство, повышающее аппетит, при анорексии различного генеза.

Прометазин

- **Прометазин** (пипольфен) — выраженное воздействие на ЦНС определило его применение при синдроме Меньера, хорее, энцефалите, морской и воздушной болезни, как противорвотное средство. В анестезиологии прометазин используется как компонент литических смесей для потенцирования наркоза.

Квифенадин

- **Квифенадин** (фенкарол) не только блокирует гистаминовые H₁-рецепторы, но и снижает содержание гистамина в тканях. Может использоваться при развитии толерантности к другим седативным антигистаминным препаратам.

Гидроксизин

- **Гидроксизин** (атаракс) — несмотря на имеющуюся антигистаминную активность, как противоаллергическое средство не используется. Применяется как анксиолитическое, седативное, миорелаксирующее и противозудное средство.

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- В отличие от предыдущего поколения они почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами, а отличаются избирательностью действия на H₁-рецепторы. Однако для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект.
- Наиболее общими для них являются следующие свойства.

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Высокая специфичность и высокое сродство к H₁-рецепторам при отсутствии влияния на холиновые и серотониновые рецепторы.**
- **Быстрое наступление клинического эффекта и длительность действия. Пролонгация может достигаться за счет высокого связывания с белком, кумуляции препарата и его метаболитов в организме и замедленного выведения.**

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Отсутствие тахифилаксии при длительном применении.**
- **Способность блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала QT и нарушением ритма сердца.**

Антигистаминные препараты второго поколения (неседативные).

- **Минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах. Он объясняется слабым прохождением гематоэнцефалического барьера вследствие особенностей структуры этих средств.**

Астемизол

- **Астемизол — один из самых длительно действующих препаратов группы (период полувыведения его активного метаболита до 20 суток). Ему свойственно необратимое связывание с H₁-рецепторами. Поскольку астемизол оказывает отсроченное воздействие на течение заболевания, при остром процессе его применение нецелесообразно, однако может быть оправданно при хронических аллергических заболеваниях.**

Аквивастин

- **Аквивастин** (семпрекс) — препарат с высокой антигистаминной активностью при минимально выраженном седативном и антихолинергическом действии. Особенностью его фармакокинетики является низкий уровень метаболизма и отсутствие кумуляции.

Диметенден

- **Диметенден** (фенистил) — наиболее близок к антигистаминным препаратам первого поколения, однако отличается от них значительно меньшей выраженностью седативного и мускаринового эффекта, более высокой противоаллергической активностью и длительностью действия.

Лоратадин

- Лоратадин (кларитин) — один из самых покупаемых препаратов второго поколения, что вполне объяснимо и логично. Его антигистаминная активность выше, чем у астемизола и терфенадина, вследствие большей прочности связывания с периферическими H₁-рецепторами.

Левакабастин

- **Левакабастин** (гистимет) используется в виде глазных капель для лечения гистаминозависимого аллергического конъюнктивита или в виде спрея при аллергическом рините.

Азеластин

- **Азеластин** (аллергодил) — высокоэффективное средство для лечения аллергического ринита и конъюнктивита. Применяемый в виде назального спрея и глазных капель, азеластин практически лишен системного действия.

Антигистаминные препараты третьего поколения (метаболиты).

- Их принципиальное отличие в том, что они являются активными метаболитами антигистаминных препаратов предыдущего поколения.

Цетиризин

- Цетиризин (зиртек) — высокоселективный антагонист периферических H₁-рецепторов. Является активным метаболитом гидроксизина, обладающим гораздо менее выраженным седативным действием. Характерной его особенностью является высокая способность проникновения в кожу и, соответственно, эффективность при кожных проявлениях аллергии.

Фексофенадин

- Фексофенадин (телфаст) представляет собой активный метаболит терфенадина. Фексофенадин не подвергается в организме превращениям и его кинетика не меняется при нарушении функции печени и почек. Он не вступает ни в какие лекарственные взаимодействия, не оказывает седативного действия и не влияет на психомоторную деятельность. В связи с этим препарат разрешен к применению лицам, деятельность которых требует повышенного внимания.

Антигистаминные препараты III поколения как правило, применяются в длительном лечении аллергических заболеваний: бронхиальная астма, атопический дерматит, круглогодичный аллергический насморк и пр. Эти лекарства оказывают наиболее длительный эффект и задерживаются в организме на несколько дней.