

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Лекция для студентов фармацевтического факультета

Кашель является защитным механизмом,
способствует удалению из дыхательных
путей избыточного секрета бронхиальных
желез, инородных тел

Кашель возникает рефлекторно в ответ на стимуляцию
чувствительных рецепторов слизистой оболочки
верхних дыхательных путей и бронхов

Роль **кашлевого рефлекса** и **мукацилиарного клиренса** в процессах дренирования дыхательных путей:

В физиологических условиях

Вспомогательную

Основную

(работа мерцательного эпителия слизистых, перистальтика мелких бронхиол + реологические свойства секрета – низкая вязкость и хорошая текучесть)

При несостоятельности физиологических механизмов

Единственно эффективный механизм санации бронхов

Несостоятельность

(функциональные и структурные нарушения мерцательного эпителия + гиперпродукция слизи с увеличением вязкости + ухудшение текучести)

Другие причины кашля:

(мучительный, навязчивый, **малопродуктивный** кашель, сочетающийся с болью в груди, одышкой)

- * При заболеваниях сердца, органов средостения, пищевода, ЛОР-органов (грипп, сухой плеврит, ларингит, фарингит, трахеит, острый бронхит) в результате раздражения периферических рецепторов n.vagus может возникать **рефлекторный кашель**;
- * При некоторых органических заболеваниях ЦНС развивается **кашель центрального генеза**;
- * При невротических реакциях, психо-эмоциональном напряжении и стрессе развивается **кашель центрального генеза**.

ЛС, применяемые при заболеваниях, сопровождающихся кашлем

Муколитики

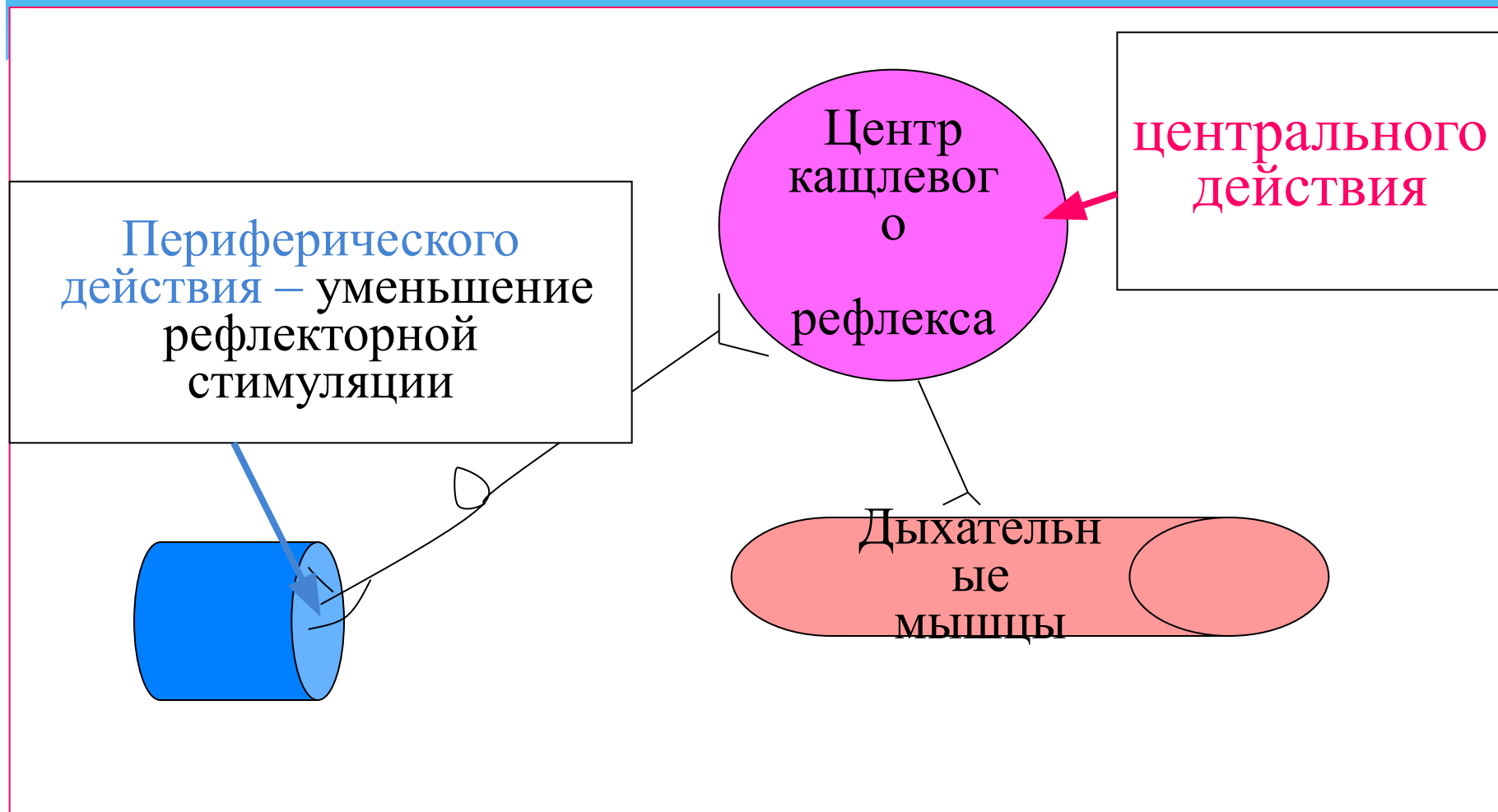
Отхаркивающие средства

Продуктивный
с мокротой
вязкой,
тягучей

Противокашлевые средства

Непродуктивный
навязчивый,
болезненный

Механизм действия **противокашлевых средств** (подавление кашлевого рефлекса)



Противокашлевые средства
центрального действия

Противокашлевые средства
периферического действия

Наркотические

Кодеин
Кодеина фосфат
Этилморфин
(дионин)
Декстрометорфан

Ненаркотически

е
Бутамират
Глауцин
Окселадин
Фолкодин
Карбепентан

Преноксдиазин
(либексин)
Гелицидин,
Фалиминт
(ацетиламинонитро-
пропоксибензен)

Типепидина цитрат (Битиодин)

Противокашлевые средства, содержащие
кодеин, кодеина ф-т
список II (пост. № 681), не более 0,2 на рецепт

Препарат	Состав
«Кодтерпин»	Кодеина 15 мг, натрия гидрокарбоната 250 мг, терпингидрата 250 мг
«Таблетки от кашля»	Кодеина 20 (10) мг, травы термопсиса 10 (20) мг, натрия гидрокарбоната 200 мг, корней солодки 200 мг
таблетки	Кодеина 15 мг, натрия гидрокарбоната 250 мг
таблетки	Кодеина ф-т 15 мг, сахара 250 мг
таблетки	Кодеина 10 (15) мг, сахара 250 мг
«Коделак» № 107-1/y	Кодеина 8 мг, травы термопсиса 20 мг, натрия гидрокарбоната 200 мг, корней солодки 200 мг

Нежелательные эффекты наркотических противокашлевых средств

- * вызывают зависимость – применение в виде монопрепаратов ограничено!
- * угнетают ДЦ
- * вызывают сонливость
- * обстипацию кишечника, запор
- * сухость слизистых оболочек бронхов
- * сгущают мокроту
- * ↑ тонус гладкой мускулатуры бронхов
- * ↓ активность волосков мерцательного эпителия
- * ухудшают удаление мокроты из бронхов

Декстрометорфан:

- * фервекс от сухого кашля;
- * робатуссин
- * туссин плюс (+гвайфенезин),
- * колдрекс найт (+парацетамол+ прометазин)

Состав ненаркотических противокашлевых средств центрального действия, необладающих свойствами опиатов

МНН	Коммерческое наименование
Глауцин	Глаувент, Бронхолитин (+эфедрин+ экстр. шалфея/душицы)
Окселадин	Пакселадин, тусупрекс
Бутамират	Синекод, стоптуссин
Фолкодин	Гексапневмин <i>сироп для детей</i> (+биклотимол+ хлорфенамин+ гвайфенезин)
Карбепентан	Пентоксиверин, седотуссин

Дополнительные эффекты **ненаркотических** противокашлевых средств

Бутамират	• Слабый отхаркивающий • Противовоспалительный • Бронхолитический
Окселадин	• Слабое отхаркивающее • Бронхолитическое
Глауцин (алкалоид мачка желтого)	• Спазмолитическое -блокирует рецепторы напряжения бронхов • Седативное, • α- блокирующее действие, снижение АД, головокружение
Карбепентан	• Местноанестезирующее • Седативное, снижение психомоторных реакций • М-холиноблокирующее

Противокашлевые средства периферического действия

ЛС, воздействующие на **периферический отдел** кашлевого рефлекса

Местноанестезирующие
средства: лидокаин,
тетракаин

Регидратанты
(увлажнение
слизистых)
*Аква-марис,
Салин, Физиомер*

Обволакивающие
средства (симптоматические):
сборы; сиропы; мед; чай;
таблетки для рассасывания,
содержащие
растительные экстракты,
глицерин

Противокашлевые средства периферического действия

Препарат	Свойства/нежелательные эффекты
Преноксдиазин (либексин)	Местноанестезирующее Умеренно подавляет активность кашлевого центра α -блокирующее действие
Фалиминт	Умеренное местноанестезирующее Антисептическое
Ментолсодержащие препараты	Антисептическое Легкое местное обезболивающее Рефлекторное угнетение дыхания
Смешанного действия	
Типепидин (битиодин)	Подавляет активность кашлевого центра Местноанестезирующее

Использование противокашлевых препаратов в педиатрии ограничено!

Осложнения ОРЗ: риносинуситы, синуситы, аденоидит, сопровождающиеся

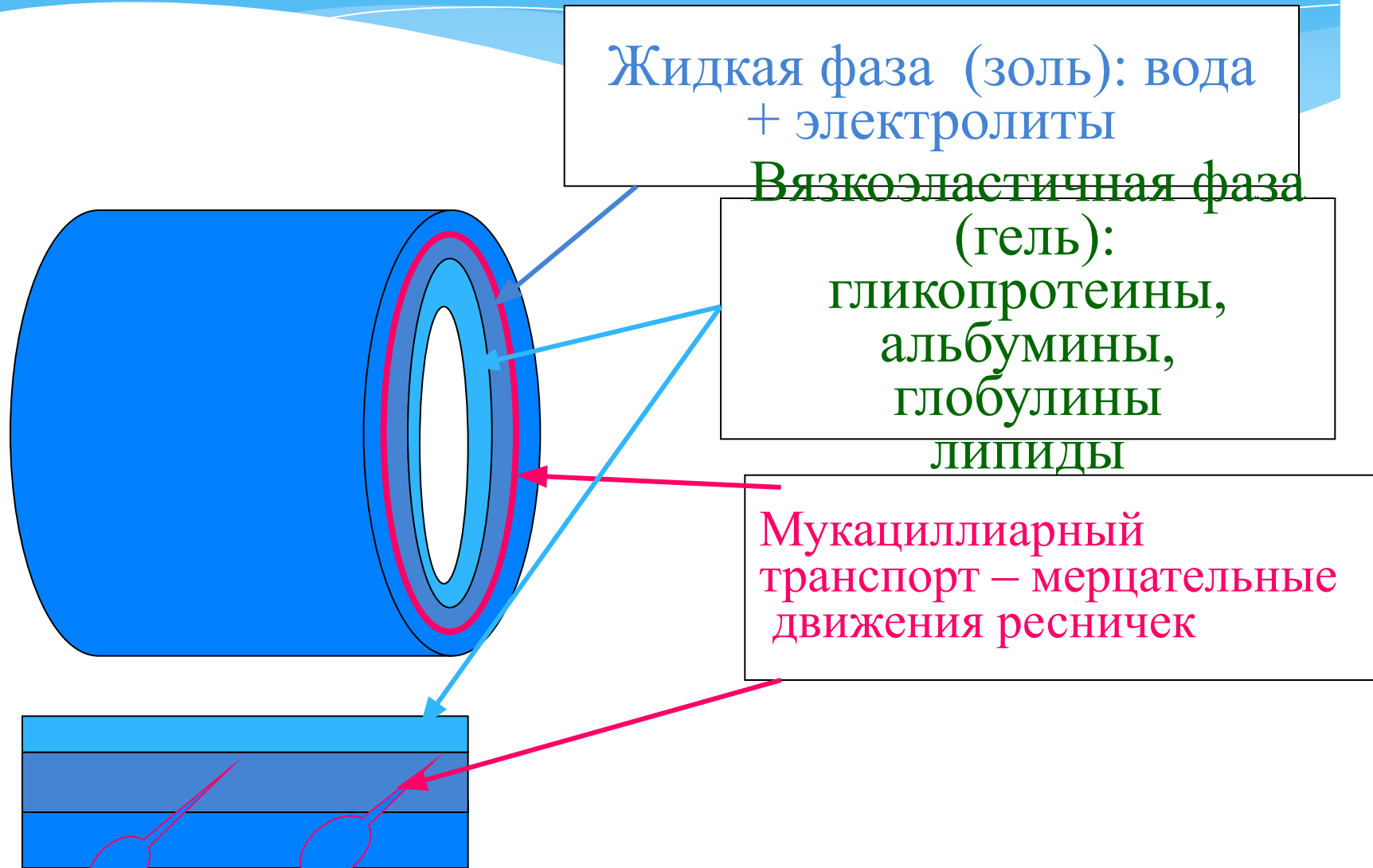
- * гиперплазией и инфекционным воспалительным отеком слизистой бронхов;
- * снижением подвижности секрета и уровня сурфактанта;
- * ретроназальным затеканием слизи.

Препараты выбора – муколитические и отхаркивающие средства

Средства, способствующие отделению мокроты: отхаркивающие (мукокинетические) и муколитические средства

При воспалительных процессах подавлять умеренный кашель нецелесообразно в связи с тем, что кашель способствует дренированию бронхов и удалению мокроты, улучшению аэродинамики и оксигенации.

Направленность действия отхаркивающих и муколитических средств

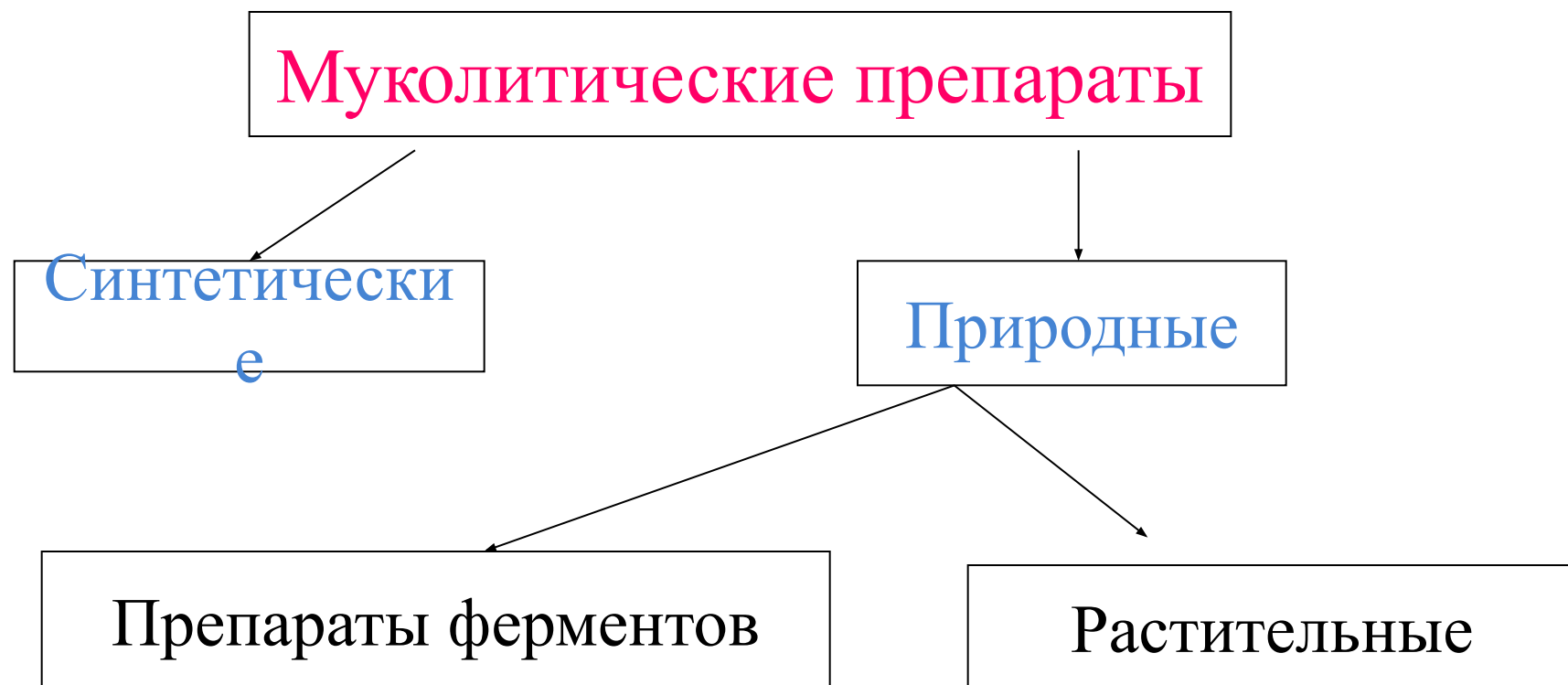


Назначение муколитиков позволяет:

- * Понизить вязкость мокроты и улучшить ее реологические, адгезивные свойства, отделяемость, текучесть;
- * Ослабить воспалительные явления и раздражение чувствительных окончаний в слизистой.

Муколитические препараты показаны при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся продуктивным кашлем с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой.

Муколитические препараты нельзя комбинировать с противокашлевыми ЛС.



Муколитические средства

Синтетические

```
graph TD; A[Синтетические] --> B[Производные цистеина<br/>Ацетилцистеин<br/>карбоцистеин<br/>месна]; A --> C[Гвайфенезин]; A --> D[Производные алкалоида<br/>вазицина<br/>(бензиламины):<br/>бромгексин,<br/>амброксол];
```

*Производные
цистеина*
Ацетилцистеин
карбоцистеин
месна

Гвайфенезин

*Производные
алкалоида
вазицина
(бензиламины):*
бромгексин,
амброксол

Муколитические средства

природного
происхождени
я

Растительные:

Грудные сборы № 1-4,
Алталекс, Бронхипрет,
Бронхикум, Бронхин, Стоптуссин фито,
Бронхомед, сиропы Доктор Мом,
Кофол, Линкас Гамма, Некаш,
сироп Кука, Трависил, препараты плюща
(Проспан, Геделикс) и др.

Препараты ферментов:

Трипсин кристаллический,
химотрипсин кристаллический, химопсин,
рибонуклеаза аморфная, дезоксирибонуклеаза,
(Пульмозим, *Дорназа-α*), иммозимаза,
терридеказа, террилитин

Производные цистеина

Механизм действия.

Расщепляет дисульфидные связи между мукопротеиновыми комплексами мокроты, что приводит к уменьшению вязкости слизи.

Дополнительные свойства:

- * освобождается цистеин, необходимый для синтеза глутатиона, **повышая детоксикационную активность клеточного аппарата** слизистых оболочек, печени (при отравлении парацетамолом);
- * **является мощным антиоксидантом**

Ацетилцистеин

Нежелательные эффекты:

- * при длительном применении может подавлять продукцию IgA;
- * может вызвать значительное разжижение мокроты, так называемый синдром «затопления» легких;
- * при приеме ацетилцистеина внутрь антибиотики необходимо принимать не ранее чем через 2 часа, т.к. происходит взаимная их инактивация.

Производные алкалоида вазицина (бензиламины)

Особенности фармакодинамики - препараты обладают 2 основными механизмами действия:

- * разжижение мокроты (секретолитическое)
- * усиление транспорта мокроты, активируют мерцательный эпителий (секретомоторное).

К тому же

- * стимулируют образование сурфактанта, IgA, лизоцима
- * нормализуют внутриклеточное образование жидкого трахеобронхиального секрета,
- * обладают слабым противокашлевым действием.

ГВАЙФЕНЕЗИН

Занимает промежуточное положение между секретомоторными и муколитическими препаратами.

Действие гвайфенезина основано:

- * на снижении поверхностного натяжения мокроты;
 - * уменьшении прилипания мокроты к слизистой бронхов;
 - * снижении её вязкости за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи.
 - * отчетливое увеличение секреции жидкой слизи
- сближает действие гвайфенезина с действием отхаркивающих препаратов.

Протеолитические ферменты (ТРИПСИН, ХИМОТРИПСИН, ХИМОПСИН, ДОРНАЗА АЛЬФА)

Механизм:

1. Уменьшают адгезивные свойства гель-слоя мокроты:
 - * разрывают пептидные связи гликопротеидов, белковых молекул, уменьшая тем самым вязкость и эластичность мокроты;
 - * растворяют белковые и нуклеиновые компоненты гноя и отложения фибрина;
 - * способствует отделению спаянных с поверхностью слизистой сгустков мокроты;
2. Оказывают противовоспалительное действие.

Свойства протеолитических ферментных препаратов:

- * Эффективны при слизистой и гнойной мокроте.
- * Действуют только в некротизированных тканях и фибринных образованиях, в вязких секретах и экссудатах.
- * В здоровых тканях эти ферменты неактивны, так как в них есть ингибиторы.
- * **НЭ:** Усиливают деструкцию межальвеолярной перегородки, угнетают активность реснитчатого эпителия.

Муколитические препараты растительного происхождения

- * Содержащие комплекс растений индийской народной медицины (*Доктор Мом, Кофол, Линкас, Гамм, Некаш, сироп Кука, Трависил* и др.), как правило, в своем составе содержат растение ***Adhatoda vasika***.
- * В процессе метаболизма которого образуется алкалоид **вазицин**. Его использовали на Востоке с давних времен в качестве отхаркивающего средства. При приеме внутрь он превращается в активный метаболит **амброксол**, который уменьшает **вязкость мокроты, усиливает мукоцилиарный транспорт и синтез сурфактанта**.

Препараты плюща

(сиропы Геделикс, проспан, таблетки «Плющ с прополисом»)

Содержат преимущественно сапонины, алкалоиды.

Эффекты:

- * Муколитическое,
- * Мукокинетическое - отхаркивающее
- * Бронхоспазмолитическое
- * Умеренное противокашлевое

Отхаркивающие лекарственные средства

показаны в случаях острых и хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, при снижении скорости мукоциллиарного тракта, когда кашель **не** сопровождается наличием густой, вязкой, трудноотделимой мокроты.

Отхаркивающие лекарственные средства

(классификация)

```
graph TD; A[Отхаркивающие лекарственные средства (классификация)] --> B[Рефлекторно усиливающие секрецию бокаловидных клеток]; A --> C[Резорбтивного действия];
```

Рефлекторно
усиливающие
секрецию
бокаловидных
клеток

Резорбтивного
действия

Отхаркивающие ЛС характеризуются следующими фармакодинамическими свойствами, которыми каждый препарат может обладать в полном объеме или частично:

- * Усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол;
- * Усиливаю секрецию бронхиальных желез с уменьшением вязкости мокроты и увеличения глубины золового слоя;
- * Способствуют продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выделению;
- * За счет улучшения дренажа снизить содержание гнойного секрета и улучшить газообмен;

Отхаркивающие средства (классификация)

Рефлекторно
усиливающие секрецию
бокаловидных
клеток

*Содержащие
алкалоиды:*
тр. **термопсиса**
ланцетного
(*антитуссин* –
термопсис+натрия
гидрокарбонат),
корни
ипекакуаны

Синтетические
Терпингидрат,
натрия бензоат

Фармакодинамика отхаркивающих средств рефлекторного действия

Оказывают свое действие - через гастропульмональный мукокинетический вагальный рефлекс:

- * ЛС вызывают умеренное раздражение окончаний афферентных нервов слизистой оболочки желудка;
- * Рефлекторно стимулируют центр n. vagus, который одновременно является секреторным нервом для бронхиальных желез и двигательным нервом для мускулатуры бронхов
- * Способствуют продвижению мокроты из нижних в верхние отделы дыхательных путей и ее выведению.

Кроме того

- * Данные препараты слегка **возбуждают и рвотный центр**, вызывая начальные признаки его активности, повышают секрецию слюнных и бронхиальных желез, усиливают активность мерцательного эпителия (реснитчатых, бокаловидных, базальных и промежуточных клеток) бронхов и перистальтическое движение бронхиол.
- * В результате повышается мукоцилиарный клиренс, облегчается отхаркивание мокроты.

Нежелательные реакции.

- * возможность развития тошноты и рвоты при превышении дозы;
- * могут значительно повысить объем секрета (у маленьких детей это может вызвать нарушение дренажной функции бронхов, т.к. они не могут самостоятельно хорошо откашлять мокроту).

Отхаркивающие средства резорбтивного действия

Отхаркивающие средства

Резорбтивного действия

Содержащие эфирные масла:

тр. чабреца (*Пертуссин*),
лист мать-и-мачеха,
багульник, тр. душица,
Бронхосан капли,
плоды аниса,
почки сосны, и др.

Содержащие сапонины:

корни солодки, алтея
(*сироп Алтейка*
мукалтин),
подорожник
(*Гербион сироп*)
корневища и корни
девясила, цветы липы

Синтетические:

Калия и натрия иодиды,
аммония хлорид,
частично натрия
гидрокарбонат

Особенности фармакодинамики.

После всасывания в желудочно-кишечном тракте выделяются слизистой дыхательных путей и стимулируют:

1. бронхиальные железы, вызывая разжижение мокроты;
2. моторную функцию мерцательного эпителия и бронхиол.

Эфирные масла (анисовое, тиаминное, эвкалиптовое, терпентинное, чабреца и др.) – это летучие, липидорастворимые и поверхностно-активные вещества

1. Выделяясь из крови через легкие, **увеличивают** секрецию бронхиальных желез, **выделение жидкого бронхиального секрета** и тем самым разжижают мокроту, улучшают мукоцилиарный транспорт.
 - * В малых дозах эфирные масла гиперемизируют слизистую оболочку бронхов и повышают бронхиальную секрецию,
 - * В высоких концентрациях вызывают сужение кровеносных сосудов и уменьшение секреции
2. Обладают **антисептическим, антибактериальным** и **противовоспалительным** действиями
3. Возбуждают ДЦ и центральные механизмы кашля

Сапонины (солодка, алтей, подорожник, девясил и др.)

Являются осмотически активными, удерживающими около себя воду,

Фармакодинамика.

Гидратирование мокроты с увеличением золь-слоя приводит к ее лучшему скольжению по поверхности слизистой оболочки и лучшему отхаркиванию.

За счет повышения количества защитной слизи препараты оказывают **обволакивающий** эффект,

что сопровождается **противовоспалительным, репаративным и противокашлевым** эффектами.

Препараты йода

- * Стимулируют секрецию бронхиальных желез **непосредственно** и через **гастропульмональный** мукокинетический вагальный рефлекс – увеличивают объем жидкой части слизи
- * Активируют действие протеолитических ферментов
- * Увеличивают скорость движения слизи

Препараты йода

Нежелательные реакции.

- * Раздражают конъюнктиву, эпителий почек и мочевыводящих путей, что сопровождается признаками йодизма (насморк, кашель, кожные сыпи, боль в суставах). Калия йодид меньше других препаратов йода раздражают слизистые.
- * Йодиды вызывают угнетение функции щитовидной железы и увеличение ее размеров.

Противопоказания - нельзя назначать беременным женщинам и кормящим матерям,

Попадая через плаценту или с молоком к ребенку, йодиды угнетают функцию щитовидной железы, вызывая гипотиреоз, нарушающий последующее развитие ребенка, и увеличение размеров щитовидной железы (может сдавить трахею ребенка).

Средства терапии респираторного дистресс- синдрома

Классификация средств терапии респираторного дистресс-синдрома

Группа	Препараты
Стимуляторы синтеза сурфактанта	
Глюкокортикоиды	Преднизолона гемисукцинат, дексаметазон, бетаметазон
Метилксантины	Этимизол, эуфиллин
Тиреоидные гормоны	Тироксин, трийодтиронин
Бензиламины	Амброксол, бромгексин
Препараты сурфактанта	
Легочные сурфактанты	Порактант альфа, экзосурф неонатальный, Сурфактант-БЛ

Механизм стимуляции синтеза сурфактанта

- * **Глюкокортикоиды (ГКС)** взаимодействуют со специальными рецепторами альвеолоцитов II типа и стимулируют в них синтез сурфактанта. В развитии этого эффекта есть латентный период, длящийся 1-2 суток.
- * **ЭТИМИЗОЛ, ЭУФИЛЛИН** – антагонисты аденозина, устраняют или уменьшают активированный аденозином ресинтез S-аденозилгомоцистеина и этим способствуют восстановлению процесса трансметилирования фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин (основной компонент сурфактанта).
- * Этимизол к тому же увеличивает синтез АКТГ и через него синтез ГКС.

АЛЬВЕОФАКТ - высокоочищенный
натуральный сурфактант, полученный из
легких крупного рогатого скота.
Сурфактант для интратрахеальной

Механизм. Легочный сурфактант выстилает в виде тонкой пленки внутреннюю поверхность альвеол. Он обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, защищает их от неблагоприятных факторов, способствует регулированию реологических свойств бронхолегочного секрета, улучшает его «скольжение» по эпителию и облегчает выделение мокроты из дыхательных путей.