

15. *Waheed, Y.* Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease / Y. Waheed, F. Yang, D. Sun // *Korean J. Intern. Med.* 2021. Vol. 36 (6). P. 1281–1293.

16. *Hyperuricemia, the heart, and the kidneys — to treat or not to treat?* / T. Petreski [et al.] // *Ren. Fail.* 2020. Vol. 42 (1). P. 978–986.

17. *Black-Maier, E.* Editorial Commentary: Prevention and treatment of atrial fibrillation: Is hyperuricemia the next target? / E. Black-Maier, J. P. Daubert // *Trends Cardiovasc. Med.* 2019. Vol. 29 (1). P. 48–49.

18. *Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update* / C. Borghi [et al.] // *Cardiol. J.* 2021. Vol. 28 (1). P. 1–14.

Е. Л. Трисветова

ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ И ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ КАШЕЛЬ

Механизмы и причины хронического кашля

Защитной рефлекторной реакцией организма на выведение из дыхательных путей инородных тел, измененного трахеобронхиального секрета является кашель. Возникновение кашля обусловлено раздражением чувствительных нервных окончаний рефлексогенных зон в ротовой полости, придаточных пазухах носа, гортани, голосовых связках, глотке, наружном слуховом проходе, евстахиевой трубе, трахее и ее бифуркации, местах деления бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода и желудка, которое передается через афферентные волокна тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного и блуждающего нервов в «кашлевой» центр продолговатого мозга [1].

В проксимальных отделах респираторного тракта локализуются ирритантные рецепторы, реагирующие на механические, термические и химические раздражители. Более дистально расположены С-рецепторы, реагирующие на провоспалительные медиаторы (простагландины, брадикинины, субстанция Р и др.). Через эфферентные волокна возвратного, гортанного, диафрагмального, спинномозговых (С₁ и С₄) нервов импульс поступает к мышцам грудной клетки, диафрагмы, брюшного пресса, и возникает кашель.

Условно выделяют четыре фазы кашля как составляющие рефлекторной дуги, первая фаза является частью афферентного пути, три последующих — эфферентного пути [2]:

– рецепторная фаза: происходит раздражение кашлевых рецепторов, которые активируются и посылают импульсы в центр по блуждающему нерву;

– фаза вдоха: при быстром вдохе (в среднем составляет 50 % жизненной емкости легких) широко открывается голосовая щель за счет сокращения черпаловидного хряща;

– фаза сжатия: голосовая щель после открытия быстро закрывается за счет сокращения мышц черпаловидных хрящей с последующим приведением голосовых связок; в то же время сокращаются мышцы живота и другие экспираторные мышцы, вызывая повышение внутрилегочного давления и сдавление альвеол и бронхиол;

– фаза выдоха: под действием отводящей мышцы черпаловидных хрящей открываются голосовые связки и надгортанник, что приводит к выхождению воздуха из дыхательных путей, при этом полное расслабление мышц диафрагмы способствует продолжительному выдоху.

Кашель определяют по продолжительности: острый — до 3 недель, подострый — 3–8 недель и хронический — более 8 недель. Хронический кашель является наиболее распространенным, по данным W. J. Song и соавт. он встречается примерно у 2–18 % населения [3]. Контингент пациентов с хроническим кашлем составляют преимущественно люди среднего возраста, часто женщины (66–73 %), у которых предполагают повышенную чувствительность к раздражению кашлевых рецепторов респираторного тракта [4, 5]. Кашель относится к одной из самых распространенных причин, по поводу которых пациенты обращаются за медицинской помощью. Хронический кашель с мокротой связан с повышенной смертностью от всех причин и в том случае, когда функция легких не нарушена [6].

Кашель как симптом характеризуется пациентом субъективно, вместе с тем разработаны объективные методы оценки кашля. В частности, для пациентов с кашлем разработаны опросники качества жизни (Leicester Cough) и влияния на психическое здоровье, измерение частоты и интенсивности кашля (туссография, холтеровское мониторирование со специальным датчиком регистрации кашля и др.), чувствительности к кашлевому рефлексу и его подавлению [7].

Длительно существующий кашель оказывает неблагоприятное влияние на многие органы и системы человека. К причинам развития осложнений относят значительное повышение внутригрудного давления (до 300 мм рт. ст.) и высокую скорость экспираторного потока воздуха (85 % от скорости звука) во время кашля [8]. При кашле, в частности, надсадном с длительными приступами, возникают следующие осложнения [3, 4]:

– респираторная система: пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперитонеум, кровохарканье, переломы ребер, повреждение гортани;

– сердечно-сосудистая система: снижение артериального и повышение венозного давления, аритмии сердца, кровоизлияния (конъюнктивальные), разрывы вен назальных, пищеводных или ректальных;

– центральная нервная система: синкопе (беттолепсия), головная боль, головокружение, кровоизлияние в головной мозг или сетчатку глаза, пролапс диска в шейном отделе позвоночника;

– пищеварительная система: рвота, формирование диафрагмальной и увеличение паховой грыжи, перфорация пищевода;

– мочевыводящая система: недержание мочи;

– другие: миалгии в области грудной клетки и живота, разрыв (надрыв) прямой мышцы живота, петехиальная сыпь, расхождение послеоперационных швов, повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови, ухудшение качества жизни, снижение физической и интеллектуальной активности, нарушение сна, утомляемость, депрессия.

К причинам хронического кашля относится более 50 заболеваний, среди которых следующие сопровождаются непродуктивным кашлем [5, 8]:

– заболевания верхних дыхательных путей;

– заболевания желудочно-кишечного тракта: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;

– заболевания легких: хроническая обструктивная болезнь легких, новообразования легких, интерстициальные заболевания легких, туберкулез легких, саркоидоз легких;

– объемные образования средостения;

– заболевания сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, перикардиты;

– системные заболевания соединительной ткани: системный склероз, синдром Шегрена;

– метаболические нарушения: подагра, респираторный оксалоз;

– рефлекторный фактор: при патологии среднего уха, наружного слухового прохода;

– психогенный фактор;

– ятрогенные факторы: эндоскопические исследования, применение лекарственных средств, вызывающих кашель.

Самыми частыми причинами хронического кашля являются бронхиальная астма, постназальный затек, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. При исключении возможных причин необъяснимый хронический кашель рассматривают как самостоятельный синдром, характеризующийся неврогенной гипер-

чувствительностью и нейроиммунной дисфункцией, известной как синдром гиперчувствительности к кашлю [9].

Распознавание причин хронического кашля необходимо начинать с анамнестических данных, указывающих на применение лекарственных средств, и связи кашля с началом лечения определенным препаратом. После отмены препарата доказательством связи кашля с лекарственным средством служит разрешение симптома в течение 1–4 недель.

Лекарственные средства, вызывающие кашель

Учитывая средний возраст пациентов с хроническим кашлем и наличие, как правило, у них нескольких заболеваний, необходимо определить какие препараты принимает пациент. К лекарственным средствам, вызывающим кашель, относятся следующие: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), высоко селективный ингибитор дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), статины, опиоиды (фентанил, морфин), аналог простагландина F_{2α} и селективный агонист FP-рецепторов латанопрост, противоэпилептический препарат топирамат, противосудорожное средство фенитоин, противоопухолевый цитостатический препарат метотрексат, иммуносупрессивный препарат микофенолат мофетил, иммунодепрессивный препарат лефлуномид, ингибитор протонной помпы омепразол, интерферон и рибавирин, препараты золота, нитрофураны, сульфасалазин, амиодарон и др. [10, 11].

Ингибиторы АПФ. Группа препаратов, широко используемых для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, снижающих риск серьезных сердечно-сосудистых событий и влияющих на прогноз жизни пациентов. Кардиопротективное действие ингибиторов АПФ обусловлено ингибированием превращения ангиотензина I в ангиотензин II, альдостерона в плазме крови, увеличением секреции ренина и повышением уровня брадикинина.

С момента первого применения пероральных препаратов группы (с конца 1970-х годов) отмечен нежелательный эффект в виде стойкого непродуктивного кашля. Кашель, вызванный ингибитором АПФ, возникает в течение нескольких часов или через несколько дней, либо недель после приема первой дозы препарата. Некурящих женщин пожилого возраста кашель беспокоит чаще по сравнению с мужчинами. Принадлежность к определенным расам (негроидной и желтой) является фактором риска развития кашля. Причина расовых различий в частоте появления кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ не установлена. Вероятно, имеются расовые различия в фармакокинетике и фармакодинамике ингибиторов АПФ и чувствительности кашлевого рефлекса [12].

Кашель, часто упорный, начинается с першения в глотке, усиливается в горизонтальном положении человека, не купируется противокашлевыми препаратами, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью возникает чаще по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией. У лиц с сахарным диабетом кашель возникает чаще по сравнению с пациентами без диабета. Кашель возникает реже при приеме препарата перед сном или в комбинации с БКК, либо диуретиками.

Распространенность кашля при приеме ингибиторов АПФ достигает 20–30 % у пациентов в Японии, в странах Западной Европы встречается реже — в 5–10 % случаев [10].

Механизмы появления кашля при применении ингибитора АПФ остаются неясными, считают, что кашель обусловлен бронхиальной гиперреактивностью, повышенной генетической восприимчивостью человека (полиморфизм генов, кодирующих рецептор брадикинина, катаболизм и деградацию АПФ и аминокэпептидазу P), накоплением брадикинина или вещества P, деградирующих в верхних и нижних дыхательных путях. Брадикинин, в свою очередь, повышает активность фосфолипазы A, что приводит к образованию производных арахидоновой кислоты (лейкотриены, гистамин, простагландины I₂, E₂), которые вызывают кашель и бронхоспазм. При применении препаратов группы ингибиторов АПФ, имеющих более выраженное влияние на компоненты тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), кашель появляется реже по сравнению с остальными представителями (рис.) [12].

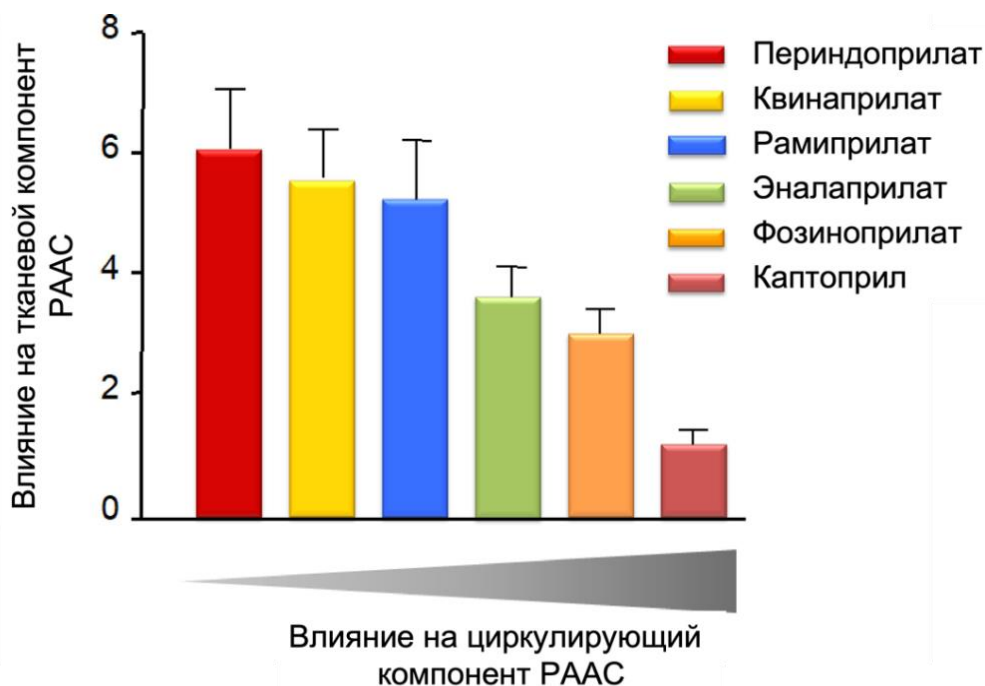


Рис. Сопоставление влияния на тканевую РААС метаболитов ингибиторов АПФ и каптоприла

Кашель исчезает после отмены ингибитора АПФ в течение 2–8 месяцев. Добавление БКК к ингибиторам АПФ снижает кашлевой рефлекс путем ингибирования синтеза простагландинов и Ca^{++} -зависимого высвобождения глутамата, влияющего на передачу рефлекса в центральной нервной системе. Антагонисты тромбоксана, хромогликат натрия, теофиллин, индометацин, сульфат железа уменьшают кашель, вызванный ингибиторами АПФ, их назначение рассматривается в случаях наличия показаний для их применения, или при невозможности отменить ингибитор АПФ.

БРА. Препараты группы БРА применяют при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, нефропатиях. Показаниями к назначению при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в первую очередь, является непереносимость или появление нежелательных эффектов (ангионевротический отек и кашель) ингибиторов АПФ.

Препараты класса БРА блокируют ангиотензиновые рецепторы типа 1, тем самым ослабляют негативные эффекты ангиотензина II, и обуславливают гиперренинемию с компенсаторным повышением образования ангиотензина II, вызывающего дополнительную стимуляцию рецепторов 2 типа. Стимуляция рецепторов типа 2, представленных в центральной нервной системе, эндотелии сосудов, надпочечниках, органах репродукции (яичники, матка), ведет к вазодилатации, антипролиферативному эффекту, дифференцировке и развитию тканей, росту эндотелиальных клеток, увеличению выработки оксида азота и натрийурезу.

Во многих исследованиях отмечено, что при назначении БРА частота появления кашля сопоставима с частотой при применении плацебо. Вместе с тем возникновение кашля отмечено у пациентов с индивидуальной гиперчувствительностью к кашлю, бронхиальной гиперреактивностью и в результате повышения уровня брадикинина из-за снижения метаболизма АПФ и нейтральной эндопептидазы [13].

Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — статины — являются гиполипидемическими препаратами, среди нежелательных эффектов которых изредка отмечают кашель. Механизмы возникновения кашля обсуждаются, одним из них считают усиление бронхиальной или кашлевой рефлекторной гиперчувствительности, обусловленной стабилизацией мРНК эндотелиальной синтазы оксида азота, обуславливающей повышение экспрессии ферментов и синтеза оксида азота, повышающих чувствительность к кашлевому рефлексу. Другим механизмом называют усиление статинами синтеза простаглицлина, вызывающего появление кашля. После прекращения применения статинов кашель исчезает в течение 7–15 дней [11, 14].

БКК. Препараты группы применяют в кардиологии избирательно для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. БКК, влияя на трансмембранный вход Са по медленным каналам, уменьшают силу сокращения миокарда и потребность в кислороде, снижают тонус гладкой мускулатуры стенок сосудов, устраняют их спастическое сокращение. Не оказывая прямого действия на органы дыхания, БКК вызывают расслабление нижнего сфинктера пищевода и появление гастроэзофагеального рефлюкса. Кашель в этом случае появляется без симптомов диспепсии, усугубляется после еды и при наклоне туловища. В исследованиях отметили, что гастроэзофагеальный рефлюкс реже вызывает дилтиазем по сравнению с амлодипином и верапамилом [15].

Для диагностики кашля, вызванного гастроэзофагеальным рефлюксом при применении БКК, отменяют препарат на три месяца и наблюдают за интенсивностью и частотой кашля.

Бета-адреноблокаторы. Группа препаратов, применяемая в кардиологии для лечения ишемической болезни сердца, аритмий, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Неселективные β -адреноблокаторы действуют на оба основных типа β адренорецепторов — β_1 и β_2 , селективные — избирательно на β_1 -рецепторы (вызывают антигипертензивный и кардиопротективный эффект). Неселективные β -адреноблокаторы, блокируя β_2 -рецепторы бронхов, могут вызвать спазм мелких и средних бронхов и/или появление кашля без ухудшения функции внешнего дыхания. Селективные β -адреноблокаторы при увеличении дозы нередко утрачивают селективность и изредка вызывают развитие побочных эффектов, характерных для неселективных препаратов. Гиперчувствительность к кашлевому рефлексу и гиперреактивность дыхательных путей также обуславливают появление кашля при применении β -адреноблокаторов [16].

Опиоиды. Препараты группы обезболивающего и седативного действия используют в анестезиологии с целью анальгезии, уменьшения возбудимости пациентов. Одним из распространенных нежелательных эффектов при применении этой группы препаратов является кашель. Частота возникновения кашля составляет 28–66 %, вместе с тем распространенность его выше, поскольку отмечают, что использованные в комбинации с опиоидами пропофол, лидокаин и другие препараты могут частично ингибировать этот эффект [17].

Одним из механизмов развития кашля является подавление активности симпатического отдела и повышение влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, вызывающее кашель и бронхоконстрикцию. К другим причинам развития кашля относят избыточное высвобождение гистамина под влиянием морфина, фентанила, инициирующее посредством влияния на

ствол мозга возбудимость быстро адаптирующихся рецепторов или рецепторов блуждающего нерва, расположенных на слизистой оболочке проксимальных бронхов. Опиоиды могут стимулировать тучные клетки органов дыхания, тем самым стимулируя выработку гистамина и нейропептидов, вызывающих спазм голосовых связок, мышц гортани и появление кашля [11].

Противоглаукомный препарат, аналог простагландина F2 α и селективный агонист FP-рецепторов латанопрост. Препарат (глазные капли) снижает внутриглазное давление, увеличивая отток по увеосклеральному пути. В случае системных проявлений латанопрост вызывает спазм гладкой мускулатуры бронхов (рецепторы простагландина F2 α присутствуют в дыхательных путях), появление кашля, одышки и обострение бронхиальной астмы. Распространенность кашля при применении латанопроста неизвестна [10].

Противоэпилептический препарат топирамат. Препарат относится к классу сульфат-замещенных моносахаридов, повышает активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), модулирует активность ГАМКа-рецепторов. Топирамат применяют для профилактики мигрени. Описаны редкие случаи появления кашля при применении препарата, после отмены кашель прекращается в течение недели [10].

Противосудорожное (противоэпилептическое) средство фенитоин. Препарат нормализует измененную биоэлектрическую активность на уровне клеточных мембран. Способен регулировать функции биологических мембран в тканях головного и спинного мозга, автономных ганглиях, периферических нервах, поперечнополосатой и сердечной мышцах, проводящей системе сердца, а также в гладких мышцах кишечника и сосудов. Помимо того, фенитоин модулирует функции нейроглии, эндокринных клеток, фибробластов. Активно влияет на транспорт ионов натрия и кальция через клеточные и субклеточные мембраны, подавляет глутаматные рецепторы [11].

При применении фенитоина описаны единичные случаи появления хронического кашля, механизмы которого неизвестны. При пероральном применении фенитоина сухой кашель длился до прекращения использования препарата. При внутривенном введении фенитоина описано возникновение кашля и бронхоспазма, прекратившихся после прекращения введения.

Заключение

Обусловленный лекарственными средствами хронический кашель снижает качество жизни пациента и вызывает осложнения со стороны многих органов и систем. В клинической практике необходимо выполнить рекомендуемые исследования респираторной и сердечно-сосудистой системы, исследование общего и биохимического анализа крови с целью выявления заболеваний, при кото-

рых возможно появление кашля. В случае отсутствия патологических признаков, обусловленных конкретным заболеванием, сопровождающимся кашлем, распознавание причин симптома проводят по тщательному анализу анамнеза и наблюдению за пациентом после исключения препаратов, способных вызвать кашель.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Grunni, M. A.* Патофизиология легких / М. А. Гриппи. Москва : Восточная книжная компания, 1997. 344 с.
2. *Yanagihara, N.* The physical parameters of cough: the larynx in a normal single cough / N. Yanagihara, H. Von Leden, E. Werner -Kukuk // *Acta Otolaryngol.* 1966. Vol. 61 (6). P. 495–510.
3. *The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis* / W. J. Song [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 45. P. 1479–1481.
4. *Chronic Cough Registry. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response* / A. H. Morice [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44.
5. *Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey* / C. F. Everett [et al.] // *Cough.* 2007. Vol. 3. P. 5.
6. *Chronic bronchitis in an elderly population* / P. Lange [et al.] // *Age Ageing.* 2003. Vol. 32 (6). P. 636–642.
7. *Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ)* / S. S. Birring [et al.] // *Thorax.* 2003. Vol. 58. P. 339–343.
8. *Morice, A. H.* On chronic cough diagnosis, classification, and treatment / A. H. Morice // *Lung.* 2021. Vol. 199. P. 433–434.
9. *ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children* / A. H. Morice [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 55. P. 190–136.
10. *Medicinal chronic cough and possible mechanism of action* / H. Ding [et al.] // *Ann. Palliat. Med.* 2020. Vol. 9 (5). P. 3562–3570.
11. *Shim, J.-S.* Drug-induced cough / J.-S. Shim, W.-J. Song, A. H. Morice // *Physiol. Res.* 2020. Vol. 69 (Suppl 1). P. S81–S92.
12. *Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: How to explain within-class differences?* / C. Borghi [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* 2023. Vol. 110. P. 10–15.
13. *Campbell, D. J.* Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans / D. J. Campbell, H. Krum, M. D. Esler // *Circulation.* 2005. Vol. 111 (3). P. 315–320.
14. *Adverse side effects of statins in the oral cavity* / M. P. Cruz [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2008. Vol. 13 (2). P. E98–101.
15. *Huges, J.* Do calcium antagonists contribute to gastroesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? / J. Huges, J. Lockhart, A. Joyce // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 64 (1). P. 83–89.
16. *Salpeter, S. R.* Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis / S. R. Salpeter, T. M. Ormiston, E. E. Salpeter // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137 (9). P. 715–25.
17. *Mechanism and Management of Fentanyl-Induced Cough* / R. Chen [et al.] // *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 584–117.