



Кашель как междисциплинарная проблема в практике врача первичного звена

Кашель – защитный рефлекс, направленный на удаление чужеродных веществ и патологического секрета из дыхательных путей. Кашель может быть проявлением различных заболеваний, поэтому его лечение представляет междисциплинарную проблему современной медицины. Российские специалисты – пульмонологи, оториноларингологи, терапевты в рамках XII Национального конгресса терапевтов обсудили методы лечения и диагностики кашля, проанализировали распространенные причины его возникновения и алгоритм лечения. По мнению экспертов, одним из эффективных методов лечения кашля является применение муколитических препаратов, в частности амброксола (Лазолван). Амброксол оказывает секретолитическое и мукокинетическое действие, восстанавливает мукоцилиарный клиренс. Важной составляющей в терапии кашля признано восстановление носового дыхания и дренажа соустьев пазух с использованием современных деконгестантов (назальный спрей Лазолван Рино).



Профессор, д.м.н.
А.И. Синопальников

Симпозиум открыл д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Александр Игоревич СИНОПАЛЬНИКОВ. Он рассмотрел кашель не только как распространенный симптом заболеваний респираторного тракта, но и как физиологический феномен, направленный на самоочищение или поддержание постоянства внутренней среды дыхательной системы. Мукоцилиарный клиренс считается основным неспецифическим механизмом защиты и очищения дыхательных путей, базирующимся на двух составляющих – реснитча-

Взгляд пульмонолога

том аппарате слизистой оболочки и секреторной системе дыхательных путей. Барьером на пути проникновения патогенных веществ в организм служит слизистая оболочка дыхательных путей – многоярусный эпителий бронхов, представленный реснитчатыми эпителиоцитами, между которыми расположены секретообразующие бокаловидные клетки. Кроме того, к секреторному аппарату бронхов относят серозные железы, расположенные в подслизистой оболочке. При нормальной реологии бронхиальной слизи реснитчатый эпителий обеспечивает мукоцилиарный клиренс – удаление избытка слизи, инородных частиц и микробных агентов. На страже постоянства внутренней среды дыхательных путей помимо клеток реснитчатого эпителия стоят базальные, бокаловидные и слизистые серозные клетки. Продукт деятельности бронхиальных желез и бокаловидных клеток бронхиальный секрет, или слизь, представляет собой инертную гомогенную массу. В равной степени в ней присутствуют элементы тканевого трансудата и секрет слизистых клеток. Результатом про-

дукции слизистых клеток являются муцины. Избыточное образование кислых муцинов (сиаломуцин, сульфомуцин) закономерно усугубляет текущие реологические свойства бронхиального секрета. В случае образования нейтральных муцинов, или фукомуцинов, секрет становится более подвижным и легко экспекторирован мокротой. Бронхиальный секрет представлен двумя слоями – плотным (гель) и жидким (золь). Поверхностный слой в виде геля достаточно вязок. На нем происходит адгезия всех инородных частиц, попадающих с воздухом в просвет дыхательных путей. Нижний слой – золь более водянистый, с высоким содержанием нейтральных, но не кислых муцинов. Именно в этом слое осуществляют колебательные движения реснички мерцательного эпителия. Как только слой геля загустевает или истончается, реснички начинают испытывать затруднения при совершении колебательных движений и отхождение мокроты нарушается. Таким образом, один из механизмов медикаментозного воздействия на кашель и экспекторацию сопровождающей его мокроты, очевид-



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

но, связан с увеличением слоя золя и частоты биения ресничек мерцательного эпителия¹.

Секрет, производимый бокаловидными клетками и бронхиальными железами, не является нейтральной субстанцией. В нем содержится большое количество активных веществ, включая гликопротеины, лизоцимы, иммуноглобулины и другие неспецифические гуморальные факторы противоинфекционной защиты, что в совокупности определяет эффективное противодействие дыхательных путей бактериальной или вирусной агрессии.

Подавлению мукоцилиарного клиренса способствуют токсины микроорганизмов, образующих в дыхательных путях колонии. Например, наиболее распространенный возбудитель инфекции нижних и верхних дыхательных путей пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) продуцирует такой фактор вирулентности, как пневмолизин. Итогом подобного воздействия на дыхательные пути становится застой слизи, а также повреждение клеток эпителия дыхательных путей. При проникновении в организм гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*), возбудителя респираторных инфекций, особенно у курящих, страдающих хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), и синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) реснички мерцательного эпителия повреждаются (цилиостаз), их двигательная активность нарушается, что приводит к гиперсекреции и застою бронхиального секрета.

В настоящее время кашель считается одним из наиболее распространенных симптомов. На его долю приходится почти четверть всех

обращений к врачам первичного медицинского звена в мире. Различают острый кашель с продолжительностью повторных кашлевых пароксизмов не более трех недель, подострый – более трех, но не более восьми недель и хронический – более восьми недель. Важно определить вид кашля – продуктивный или непродуктивный, поскольку от этого зависит выбор лекарственных средств.

В целях симптоматического улучшения и минимизации риска обострений и осложнений заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся выделением вязкой, трудноотделяемой мокроты, применяют мукоактивные лекарственные средства – муколитики, мукорегуляторы, экспекторанты и препараты с мукокинетической активностью. В клинической практике чаще применяют муколитик N-ацетилцистеин, экспекторанты гипертонический раствор и гвайфенезин, мукорегулятор карбоцистеин, мукокинетик амброксол.

Самыми распространенными среди мукоактивных лекарственных средств признаны муколитики, в частности N-ацетилцистеин. Ключевой механизм действия N-ацетилцистеина – разрыв дисульфидных мостиков, связывающих полимеры муцина. N-ацетилцистеин характеризуется антиоксидантным и противовоспалительным эффектами. На фоне его применения как при остром, так и при хроническом кашле улучшаются реологические свойства бронхиального секрета и облегчается экспекторация мокроты.

Эспекторанты увеличивают объем бронхиального секрета, стимулируют секрецию и уменьшают вязкость мокроты.

Мукорегуляторы в отличие от N-ацетилцистеина не влияют непосредственно на реологические свойства мокроты, но воздействуют на метаболизм бокаловидных клеток и бронхиальных желез, переключают продукцию с кислых на нейтральные муцины, улучшают вязкость бронхиального секрета, облегчая эвакуацию образующейся мокроты.

Карбоцистеин обладает клинически значимым самостоятельным антиоксидантным и противовоспалительным действием.

К мукорегуляторам относятся и другие препараты, в частности холинолитики, глюкокортикостероиды (ГКС).

Мукокинетические препараты представлены бронхолитиками, сурфактантами, а также амброксолом².

Амброксол оказывает секретолитическое и мукокинетическое действие, восстанавливает мукоцилиарный клиренс. Отличительной особенностью амброксола и его производных является способность увеличивать продукцию сурфактанта за счет повышения его синтеза, секреции и торможения его распада. Амброксол характеризуется противовоспалительной активностью, а также местным анестезирующим эффектом, связанным с блокадой нейрональных Na⁺-каналов^{3,4}.

Местноанестезирующее действие амброксола при остром кашле изучали в ряде исследований. Как показал опрос в рамках постмаркетингового исследования в реальной клинической практике, амброксол (Лазолван) снижает раздражение гортани, уменьшая кашель⁵.

Течение хронических заболеваний дыхательных путей характеризуется периодическими обострениями, которые снижают качество жизни

¹ Button B., Boucher R.C. Role of mechanical stress in regulating airway surface hydration and mucus clearance rates // Respir. Physiol. Neurobiol. 2008. Vol. 163. № 1–3. P. 189–201.

² Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs // Eur. Respir. Rev. 2010. Vol. 19. № 116. P. 127–133.

³ Yang B., Yao D.F., Ohuchi M. et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. № 5. P. 952–958.

⁴ Weiser T. Comparison of the effects of four Na⁺ channel analgesics on TTX-resistant Na⁺ currents in rat sensory neurons and recombinant Nav1.2 channels // Neurosci. Lett. 2006. Vol. 395. № 3. P. 179–184.

⁵ Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2008. Vol. 4. № 8. P. 1119–1129.

амброксол



больного и ухудшают прогноз заболевания. Результаты ряда рандомизированных плацебоконтролируемых исследований продемонстрировали клиническую эффективность мукоактивных препаратов в предотвращении обострений хронического бронхита и ХОБЛ⁶.

Эффективность амброксола в предотвращении обострений хронического бронхита изучали в 13 клинических центрах на протяжении шести месяцев. В исследование были включены 240 больных, разделенных на две группы. Пациенты первой группы получали амброксол 75 мг в виде капсул с медленным высвобождением один раз в сутки в течение шести месяцев, пациенты второй – плацебо. К концу наблюдения в группе активной терапии число пациентов без признаков обострения достигло 45,5%, в группе плацебо – 14,4%. Кроме того, в исследовании зарегистрированы улучшение клинической симптоматики, уменьшение выраженности кашля в группе пациентов, получавших амброксол⁷. В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании, посвященном оценке профилак-

тического использования амброксола (Лазолвана) при обострении хронического бронхита, критерием эффективности служило суммарное количество дней нетрудоспособности в связи с обострениями основной системы на протяжении 24 месяцев. Между группами пациентов, получавших амброксол и плацебо, зафиксирована значительная разница. Так, в группе амброксола суммарное количество дней нетрудоспособности из-за обострения хронического бронхита составило 1216, в группе плацебо – 1789, количество дней применения антибактериальных препаратов – 75 и 103 соответственно⁸.

Аналогичные результаты получены и в многоцентровом открытом исследовании, в котором участвовали 5635 амбулаторных пациентов. В отличие от группы плацебо в группе больных, получавших амброксол в капсулах 75 мг один раз в день в течение шести месяцев, отмечалась отчетливая положительная динамика в отношении выраженности кашля, одышки и патологических аускультативных признаков, выделения и отхождения мокроты⁹.

Кроме того, в ряде исследований показано, что сочетание препарата с антибиотиками имеет преимущество перед использованием только антибиотика. Амброксол способствует повышению концентрации антибиотика в бронхиальном секрете, что улучшает течение заболевания при бактериальных инфекциях легких.

При одновременном применении амброксола и антибиотика, назначаемого перорально или парентерально, потенциально увеличивается тканевая концентрация антибиотика в дыхательных путях. В заключение профессор А.И. Синопальников отметил, что оценка эффективности и безопасности амброксола, появившегося на фармацевтическом рынке в 1973 г., базируется на результатах более 100 исследований с участием свыше 15 000 пациентов и данных постмаркетингового мониторинга. Амброксол (Лазолван) – эффективный и безопасный муколитический препарат с выраженным отхаркивающим действием и рядом других важных свойств, позволяющих использовать его при воспалительных процессах бронхолегочной системы у детей и взрослых.



Взгляд оториноларинголога

По словам профессора, д.м.н., заведующего кафедрой оториноларингологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Андрея Юрьевича ОВЧИННИКОВА, кашель является одним из наиболее распространенных симптомов и представляет мультидисциплинарную проблему. Острый, подострый и хронический кашель может быть обус-

ловлен патологией верхних дыхательных путей, гипертрофией небной или язычной миндалины, постназальным затеканием, постинфекционным кашлем после острой респираторной инфекции в результате гиперреактивности бронхов, хроническим тонзиллитом, ларингитом и др.

Острый кашель может быть спровоцирован заболеваниями верхних дыхательных путей. Одной из рас-

Профессор, д.м.н.
А.Ю. Овчинников

⁶ Poole P, Chong J, Cates C.J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 7. CD001287.

⁷ Olivieri D., Zavattini G., Tomasini G. et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo // Respiration. 1987. Vol. 51. Suppl. 1. P. 42–51.

⁸ Cegla U.H. Long-term therapy over 2 years with ambroxol (Mucosolvan) retard capsules in patients with chronic bronchitis. Results of a double-blind study of 180 patients // Prax. Klin. Pneumol. 1988. Vol. 42. № 9. P. 715–721.

⁹ Alcozer G. Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol (mucosolvan retard). An open, long-term, multicenter study in 5,635 patients // Respiration. 1989. Vol. 55. Suppl. 1. P. 84–96.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

пространенных причин кашля являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). На их долю приходится 90% всех заболеваний респираторного тракта. Каждый взрослый переносит ОРВИ два-три раза в год. Чаше (от четырех до восьми раз в год) болеют дети в возрасте от шести месяцев до шести лет. В 4% случаев заболевание осложняется бактериальной инфекцией, в том числе бактериальным риносинуситом.

Среди основных симптомов ОРВИ лидируют клинические признаки, связанные с носовой обструкцией и выделениями из полости носа. Заложенность носа встречается в 23,7% случаев, ринорея – в 16,2%, кашель – в 14,3% случаев.

К причинам развития острых ринитов относят рефлекторный механизм при переохлаждении и респираторные вирусы при ОРВИ. В случае переохлаждения всего организма или дистальных отделов конечностей нарушается мукоцилиарный клиренс полости носа. Вирусы, вызывающие острые респираторные инфекции, как правило, тропны к слизистой оболочке верхних дыхательных путей. При этом поражается слизистая оболочка не только полости носа, но и околоносовых пазух, иногда затрагивается область слуховой трубы. В этом контексте правильно говорить о развитии при ОРВИ не острого ринита, а острого риносинусита.

Воспаление слизистых оболочек респираторного тракта при ОРВИ приводит к поражению мерцательного эпителия, нарушению слизеобразования, а также изменению качественного состава слизи.

Основные механизмы патогенеза острого ринита, или риносинусита, – вазодилатация, увеличение проницаемости клеточной стенки. Кроме того, изменение мукоцилиарной функции характеризуется гиперреакцией с преобладанием активности серозных желез, транссуадацией секрета с низким

содержанием всех муцинов, отеком соустьев, слуховых труб, пролиферацией и перестройкой эпителия, изменением соотношения реснитчатых и бокаловидных клеток. Иными словами, происходит активация слизистых желез, увеличивается вязкость секрета, нарушается вентиляционная функция соустьев, возникает застой слизи, а затем изменяется ее реологические свойства в околоносовых пазухах. В результате снижается эффективность защитной функции слизистой оболочки носа, создаются условия для формирования в околоносовых пазухах бактериальной колонизации. Начинается стадия бактериального риносинусита.

Следствием назальной обструкции при риносинусите становится кислородное голодание, которое иногда приводит к гипоксии центральной нервной системы, внутренних органов, повышению уровня кровяного, внутриглазного и внутричерепного давления. Кроме того, у пациентов с ринитом нарушается качество сна, снижаются аппетит и концентрация внимания. Повышается риск развития инфекционных осложнений, таких как отит, синусит, трахеобронхит, бронхопневмония, конъюнктивит.

Выделяют несколько стадий острого катарального ринита, или риносинусита. На сухую стадию, или стадию раздражения, приходится несколько часов. Стадия серозных выделений продолжается два-три дня и сопровождается выраженным отеком, гиперемией слизистой оболочки. На этой стадии цитопатический эффект начинают оказывать вирусы, которые активизируются при ОРВИ. На четвертый-пятый день от начала заболевания меняется характер выделений: они становятся слизисто-гнойными. На этой стадии заболевание либо завершается, либо переходит в стадию бактериального риносинусита.

Бактериальный риносинусит возникает у 1–3% больных ОРВИ. В эпидсезоне число пациентов, госпитализированных по поводу среднетяжелого и тяжелого риносинусита, достигает 40–50%. При неадекватном лечении или воздействии других факторов, провоцирующих острые риносинуситы, в 10–15% случаев заболевание переходит в рецидивирующую или хроническую форму.

Риносинусит, особенно перешедший в затянувшуюся или хроническую форму с поражением задних околоносовых пазух, часто сопровождается постназальным затеканием. Среди причин формирования затянувшегося или хронического кашля на долю синдрома постназального затекания приходится 41,5%¹⁰.

Синдром постназального затекания объединяет клинические ситуации, характеризующиеся воспалительным процессом верхних дыхательных путей (носоглотка, полость носа, околоносовые пазухи), при которых отделяемое из носа стекает по задней стенке глотки, раздражая кашлевые рецепторы.

Следует подчеркнуть, что осведомленность врачей в отношении данного синдрома важна, поскольку такой кашель нередко ошибочно трактуют как хронический бронхит.

Докладчик отметил, что многообразие оториноларингологических причин кашля воспалительного и невоспалительного генеза определяет широкий спектр препаратов для его купирования.

Выбор конкретных лекарственных средств от кашля основан на детальном анализе его клинических особенностей. Особое место в терапии кашля отводится мукоактивным препаратам, стимулирующим выведение и разжижение слизи, уменьшение ее внутриклеточного образования. При заболеваниях респиратор-

оториноларингология

¹⁰ Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy // Am. Rev. Respir. Dis. 1990. Vol. 141. № 3. P. 640–647.



ного тракта, когда изменяются реологические свойства секрета, применяют муколитические отхаркивающие средства, в частности амброксол, известный под торговым наименованием Лазолван. Амброксол оказывает комплексное действие. Лазолван эффективно разжижает мокроту и уменьшает ее вязкость, оказывает мукоурегулирующий эффект, увеличивает секрецию в дыхательных путях. Мукокинетическое действие Лазолвана заключается в усилении тока и транспорта слизи, восстановлении активности ресничек мерцательного эпителия бронхов.

При риносинусите применяют антибактериальную и противовоспалительную терапию, секретолитики, пункционное лечение, физиотерапию. Пациентам со средним отитом показаны антибактериальные и противовоспалительные препараты, десенсибилизирующая терапия и различные физиотерапевтические процедуры. Ринит служит показанием к назначению тепловых процедур, фито- и физиотерапии¹¹.

Местная терапия при заболеваниях ЛОР-органов характеризуется доказанными преимуществами – простотой и доступностью введения препарата (непосредственно на слизистую оболочку), его высокой концентрацией при низкой общей дозе, отсутствием или уменьшением системного воздействия.

К преимуществам местных антибиотиков относятся широкий спектр активности, отсутствие резистентности основных видов возбудителей и системного действия и связанных с ним побочных эффектов. Однако надо помнить, что местные антибиотики не применяются в качестве монотерапии риносинусита средней и тяжелой степени.

Местная противовоспалительная терапия – важная составляющая лечения ЛОР-патологии. На сегодняшний день доказана противовоспалительная эффективность топических ГКС при риносинуситах и других заболеваниях верхних дыхательных путей. Эти препараты не оказывают системного действия и не вызывают связанных с ним побочных эффектов, устраняют отек в кратчайшие сроки. В комплексном лечении риносинусита часто используют безопасные бактериальные лизаты с иммуномодулирующим и профилактическим эффектами. Однако в качестве монотерапии риносинусита их применять не следует.

Особое место в медикаментозной терапии всех видов ринита занимают деконгестанты. Они быстро устраняют заложенность носа. Эффективность и удобство применения в сочетании с экономической доступностью сделали деконгестанты невероятно популярными среди пациентов. Не случайно в рейтинге аптечных продаж эти препараты лидируют. Уменьшение отека слизистой оболочки под воздействием сосудосуживающих препаратов значительно облегчает состояние больного и ускоряет процесс выздоровления. Тем не менее необходимо помнить, что из-за риска развития медикаментозного ринита использование деконгестантов должно быть ограничено пятью – семью днями. Длительный курс исключен.

По фармакологическим свойствам назальные деконгестанты являются альфа-адреномиметиками, действующими на альфа-адренорецепторы гладкой мускулатуры сосудов слизистой оболочки носа. Последние на основании сравнительной избирательности подразделяют на альфа-1- и альфа-2-рецепторы. Механизм действия деконгестантов заключается

в стимулировании адренергических рецепторов, вследствие чего уменьшаются отек и гиперемия слизистой оболочки. Носовое дыхание улучшается за счет расширения носовых ходов, снижения уровня назальной секреции. Проподимость естественных отверстий – околоносовых пазух и слуховой трубы восстанавливается.

В современной клинической практике широко применяют альфа-2-адреномиметики с выраженным сосудосуживающим эффектом. Современный препарат, относящийся к этой группе, – трамазолин гидрохлорид (Лазолван Рино). Согласно данным исследований, трамазолин оказывает быстрый сосудосуживающий эффект, который сохраняется в течение длительного периода времени. Терапевтическое действие препарата проявляется примерно через пять минут после приема. В одном из исследований максимальное уменьшение отека слизистой оболочки носа было достигнуто за 30 минут, после чего в течение пяти часов сохранялся нормальный уровень сопротивления носовой полости воздушному потоку. Даже спустя шесть часов эффект препарата оставался значительным. Доказано, что терапевтическое действие препарата Лазолван Рино в форме назального спрея может сохраняться 8–10 часов¹².

Анализ данных литературы подтверждает эффективность и быстрое начало действия трамазолина гидрохлорида в отношении основных симптомов ринита. Так, в 70% случаев отмечается начало действия препарата в течение первых трех минут. После нанесения на слизистые оболочки носа из-за сосудосуживающего действия препарат заметно уменьшает отечность. В итоге проходимость носовых ходов быстро восстанавливается, дыхание облегчается.

¹¹ Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of rhinitis: allergic and non-allergic // Allergy Asthma Immunol. Res. 2011. Vol. 3. № 3. P. 148–156.

¹² Schumann K., Mann W. Treatment of acute unspecific rhinitis – findings with Tramazolin and Clenbuterol // Med. Monatsschr. 1975. Vol. 29. № 9. P. 412–416.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

Лазолван Рино, выпускаемый в виде спрея с дозирующим устройством, применяют до четырех раз в сутки. Продолжительность лечения препаратом Лазолван Рино при рините не должна превышать пяти – семи дней. Помимо трамазолина в состав препарата Лазолван Рино входят компоненты, увлажняющие и защищающие слизистую оболочку носа. Эвкалиптол, камфора и ментол увлажняют слизистую оболочку и защищают ее от высыхания.

Кроме того, трамазолина гидрохлорид является дериватом имидазолина. В отличие от дериватов адреналина препараты имидазолиновой группы обеспечивают пролонгированную вазоконстрикцию, не вызывают гиперемии при длительном применении, гипертрофии носовой раковины и атрофии слизистой оболочки носа, безопасны для реснитчатого эпителия и не приводят к сердечно-сосудистым нарушениям даже у детей. По сравнению с дру-

гими препаратами имидазолиновой группы трамазолин действует быстрее и характеризуется пролонгированным эффектом. Подводя итог, профессор А.Ю. Овчинников подчеркнул, что только разумное применение медикаментозных средств при ОРВИ, в том числе ограничение их неконтролируемого и необоснованного использования врачами и пациентами, способствует повышению качества лечения, уменьшению побочных эффектов и аллергизации организма.

Взгляд клинического фармаколога

Профессор, д.м.н., главный специалист-пульмонолог Министерства обороны РФ Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко Андрей Алексеевич ЗАЙЦЕВ представил участникам симпозиума фармакологическую характеристику мукоактивных средств.

Кашель – наиболее частая причина обращения за медицинской помощью на амбулаторном этапе. По данным зарубежных эпидемиологических исследований, в Великобритании острый кашель, сопровождающий ОРВИ, наблюдается у 45–48 млн больных ежегодно. 60% населения этой страны переносит острый кашель ежегодно, но из них только треть обращается за медицинской помощью¹³. Рациональная фармакотерапия кашля предполагает прежде всего установление диагноза заболевания и анализ особенностей кашля. С точки зрения фармакологии существует два направления противокашлевой терапии – применение супрессантов кашля и проведение мукоактивного лечения. Супрессанты – это препараты, подавляющие кашель в центральном или периферическом звене. Соответственно среди супрессантов различают препараты центрального и периферического

действия. Препараты центрального действия подразделяют на опиоидные и неопиоидные. К наиболее известным противокашлевым опиоидным средствам относят кодеин. Действие препарата основано на взаимодействии с мю-опиоидными рецепторами и подавлении функции кашлевого центра продолговатого мозга. Препарат обладает противокашлевым, обезболивающим и успокаивающим эффектами. Его побочное действие обусловлено «высушиванием» дыхательных путей. При регулярном применении кодеина наблюдается явление привыкания. Неопиоидные противокашлевые препараты центрального действия (бутамират, глауцин) также подавляют кашлевой рефлекс за счет угнетения кашлевого центра, но не влияют на дыхательный центр, оказывают противокашлевое, отхаркивающее, умеренное бронходилатирующее, противовоспалительное действие. В реальной клинической практике чаще используется бутамират. По сравнению с кодеинсодержащими препаратами его противокашлевое действие несколько слабее, вместе с тем он лишен ряда нежелательных эффектов. Противокашлевые препараты периферического действия (преноксдиазин (Либексин), ле-



Профессор, д.м.н.
А.А. Зайцев

водропропизин) блокируют периферические звенья кашлевого рефлекса за счет снижения чувствительности рецепторов нервных окончаний блуждающего нерва, расположенных в органах дыхания. Их противокашлевое действие существенно ниже, чем у препаратов центрального действия, поэтому для достижения оптимального противокашлевого эффекта требуются достаточно высокие дозы.

Как отметил докладчик, противокашлевые препараты не рекомендуются при остром кашле, для подавления продуктивного кашля, поскольку способны нарушать мукоцилиарный клиренс и ухудшать состояние больного. Препараты, подавляющие кашлевой рефлекс, назначают только в том случае, если кашель значительно снижает качество жизни пациента, на-

¹³ Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. et al. Recommendations for the management of cough in adults // Thorax. 2006. Vol. 61. Suppl. 1. P. i1–24.



рушает сон, дневную активность, а также при наличии выраженного болевого синдрома. Чаще эти средства применяются для подавления кашля у пациентов с неопластическими процессами и в ряде других подобных клинических ситуаций¹⁴.

При продуктивном кашле рекомендовано применение мукоактивных препаратов. Это лекарственные средства, позволяющие управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета. Мукоактивная терапия предусматривает применение препаратов трех основных групп – муколитиков, мукокинетиков и мукорегуляторов.

По действию на бронхиальный секрет и мукоцилиарный клиренс принято выделять две группы мукокинетиков – прямого и рефлекторного действия. К наиболее эффективным мукокинетикам прямого действия можно в полной мере отнести только два препарата – гипертонический раствор NaCl и гвайфенезин. Наиболее широкое клиническое распространение среди препаратов данной группы получил гвайфенезин, оказывающий как муколитический, так и мукокинетический эффект. Однако препарат входит в состав комбинированных средств и на отечественном фармацевтическом рынке в монокомпонентном составе не представлен. Все остальные препараты рефлекторного действия, как правило, растительного происхождения (корень солодки, алтея, листья плюща и т.д.). Следует отметить, что в дозах, обеспечивающих высокий мукокинетический эффект, данные средства способны вызывать ряд нежелательных явлений (тошнота, рвота), что ограничивает их применение.

С точки зрения фармакологии муколитики и мукорегуляторы подразделяют на две основные группы в зависимости от механизма действия. К первой группе относят

препараты, нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета, такие как вазичиноиды (бромгексин, амброксол), карбоцистеин. Вторую группу составляют препараты, действующие в просвете бронхов. Среди них выделяют препараты, разрушающие пептидные связи молекул белка и нуклеиновой кислоты. В их числе протеолитические ферменты трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа. Препараты, действующие в просвете бронхов, также оказывают влияние на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов. В отечественной клинической практике используются два основных препарата этой группы – ацетилцистеин и эрдостеин. Широкое распространение получили комбинированные препараты, сочетающие в себе муколитический и мукорегулирующий эффекты, в частности препараты, содержащие бромгексин, гвайфенезин, сальбутамол.

Профессор А.А. Зайцев рассмотрел различные фармакологические подходы к противокашлевой терапии в определенных клинических ситуациях.

Механизм действия протеолитических ферментов реализуется за счет расщепления комплекса мукопротеинов или нуклеиновых кислот, что улучшает вязкость мокроты и ее отхождение. В настоящее время клинические возможности ферментных средств ограничиваются использованием препарата дорназа альфа. Он способен расщеплять внеклеточную ДНК вязкого бронхиального секрета больных муковисцидозом. Применение препарата у данной категории пациентов сопровождается уменьшением вязкости мокроты, снижением риска развития инфекционных осложнений.

Муколитическое действие ацетилцистеина обусловлено наличием в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают

дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. К препаратам той же группы относится эрдостеин. Препарат обладает хорошим антиоксидантным эффектом. В ряде исследований, например с участием пациентов с ХОБЛ, с частыми обострениями, жалобами на постоянный продуктивный кашель с образованием вязкой мокроты, длительное применение эрдостеина обеспечивало очевидный клинический эффект в виде снижения частоты обострения, в том числе за счет антиоксидантных свойств. Перспективы применения этого препарата связаны с долгосрочной фармакотерапией у больных с частыми обострениями ХОБЛ. Кроме того, эрдостеин показан пациентам с острым и хроническим бронхитом, пневмонией, бронхиальной астмой с затрудненным отхождением мокроты, бронхоэктатической болезнью. Препарат применяется также в целях профилактики пневмонии и ателектаза легких после хирургических вмешательств.

Бромгексин метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – амброксола, который способен оказывать муколитическое и отхаркивающее действие. Препарат повышает активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, вследствие чего высвобождаются лизосомальные ферменты, гидролизующие мукопротеиды и мукополисахариды. Бромгексин восстанавливает мукоцилиарный клиренс за счет стимуляции выработки нейтральных полисахаридов и сурфактанта. Отличительной особенностью бромгексина является его небольшое самостоятельное противокашлевое действие. Режим дозирования – три раза в сутки.

Амброксола гидрохлорид – активный метаболит бромгексина, обеспечивающий более выраженный муколитический эффект

¹⁴ Зайцев А.А. Кашель. Подходы к диагностике и лечению // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 3. С. 50–54.



Сателлитный симпозиум компании «Санofi»

в отсутствие противокашлевого действия. Препарат стимулирует образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости, улучшает мукоцилиарный транспорт. Способность повышать синтез, секрецию сурфактанта и блокировать его распад у амброксола выше, чем у бромгексина. Применение амброксола в реальной клинической практике обусловлено не только расширенными показаниями из-за смешанного механизма действия, но и разнообразием лекарственных форм. На российском фармацевтическом рынке представлены формы, позволяющие принимать амброксол один раз в сутки.

Ученые изучали эффективность амброксола при хроническом бронхите. На фоне применения препарата отмечалось статистически значимое симптоматическое улучшение в отношении качества и количества мокроты (отхаркивающий эффект). По сравнению с плацебо при использовании амброксола значительно сокращались длительность периода обострения и продолжительность антибиотикотерапии, наблюдалось статистически значимое симптоматическое улучшение: уменьшение кашля и отсутствие одышки. Амброксол значительно снижал количество обострений хронического бронхита⁷.

Особый интерес представляют результаты оценки длительного применения амброксола. При использовании амброксола у пациентов с хроническим бронхитом фиксировалось меньшее количество дней нетрудоспособности. Кроме того, улучшалась вентиляционная функция легких, отмечался существенный регресс одышки и кашля, повышалось качество жизни. Этим пациентам реже, чем пациентам из группы плацебо, требовалась антибиотикотерапия⁸.

Среди муколитических препаратов непрямого действия следует отметить карбоцистеин, обладающий одновременно муко-регулирующим и муколитическим эффектами. Он способствует вос-

становлению слизистой оболочки, регулирует активность бокаловидных клеток (предотвращает гиперпродукцию секрета), ингибирует медиаторы воспаления, оказывая противовоспалительное действие. На фоне применения карбоцистеина у пациентов с хроническим бронхитом, сопровождающимся гиперпродукцией секрета, снижается частота обострений. Карбоцистеин действует на всем протяжении респираторного тракта (полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути), в полости среднего уха. Карбоцистеин целесообразно применять при сочетанном пора-

жении нескольких отделов респираторного тракта.

Стимуляторы мукоцилиарного клиренса – бета-2-симпатомиметики (фенотерол, сальбутамол и др.) увеличивают мукоцилиарный клиренс, повышают секрецию слизистых желез и продукцию сурфактанта, облегчают отхождение мокроты, оказывают дозозависимое бронхолитическое действие. В связи с этим в определенных клинических ситуациях (например, при остром бронхите, обострении ХОБЛ) оправданна терапия бета-2-агонистами в комбинации с основным мукоактивным препаратом.

Заключение

Успех терапии кашля зависит от правильной диагностики основного заболевания и назначения адекватной терапии. Муколитическая терапия является важной составляющей комплексного лечения бронхолегочных заболеваний, как острых, так и хронических. Лазолван (компания «Санofi») представляет собой активный метаболит бромгексина – синтетического производного алкалоида вазицина. Основное вещество амброксола гидрохлорид разжижает мокроту, стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты, и сурфактанта, что также нормализует реологические параметры мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Препарат непосредственно стимулирует движение ресничек эпителия бронхов, способствуя эвакуации мокроты. Данные литературы свидетельствуют о противовоспалительном и иммуномодулирующем эффектах Лазолвана.

Амброксол не обладает тератогенным действием, поэтому может применяться у беременных. При использовании препарата побочные явления наблюдаются редко. Лазолван выпускается в различных лекарственных формах: таблетки,

раствор для приема внутрь и ингаляций, сироп в двух концентрациях для разных возрастных категорий.

Важным компонентом алгоритма лечения заболеваний дыхательных путей является восстановление нормальной деятельности дыхания, в том числе проходимости носовой полости. Лазолван Рино – антиконгестивное средство для местного применения в ЛОР-практике. Лазолван Рино спрей назальный содержит действующий элемент – трамазолина гидрохлорид. В состав входят элементы, оказывающие дополнительное действие. После введения препарата интраназальным способом происходит сужение сосудов, признаки отека слизистой оболочки носа уменьшаются, проходимость носовой полости улучшается. Лазолван Рино нормализует деятельность дыхания. Терапевтическое действие препарата проявляется примерно через пять – десять минут после приема и может сохраняться восемь – десять часов. Лазолван Рино используют при отеке слизистых оболочек носа, а также заложенности носа, вызванной полинозом или острыми респираторными заболеваниями. Показаниями к назначению препарата служат ринит, сенная лихорадка, средний отит (евстахиит), синусит. ☺

оториноларингология