Муколитические средства в комплексе терапии заболеваний респираторной системы у детей

А.Б.Малахов[1], Е.А.Хабибуллина[1], М.А.Малахова-Капанадзе[2]
[1]ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ;
[2]МУЗ Коломенская центральная районная больница, Московская область

Проблема заболеваний органов дыхания у детей имеет большое медицинское и социальное значение, поскольку данная патология чрезвычайно широко распространена в детской популяции, характеризуется склонностью к возникновению повторных эпизодов заболевания и нередко служит предпосылкой формирования рецидивирующих обструктивных форм болезней.

Для нормального функционирования респираторная система обладает комплексом защитных механизмов: кашель, мукоцилиарный клиренс (МЦК), сурфактантная система, факторы неспецифической иммунной защиты.

Трахеобронхиальный секрет: состав, структура, функции

Образование трахеобронхиального секрета является обязательным условием эффективного функционирования дыхательной системы. Этот секрет сложен по составу, продуцируется слизистыми и серозными клетками подслизистых желез, бокаловидными клетками и клетками Кларка. В него входят сурфактант альвеолярных пневмоцитов, компоненты плазмы, местно секретируемые белки, продукты распада микроорганизмов и собственных клеток. Установлено также, что бронхиальный секрет в нормальных условиях обладает бактерицидным эффектом за счет содержащихся в нем иммуноглобулинов и неспецифических факторов защиты (лизоцим, опсонины, трансферин и пр.). По физико-химической структуре секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: растворимой, жидкой (золь) и нерастворимой, вязкоэластичной (гель). Золь обволакивает слизистую оболочку, в нем «плавают» и сокращаются реснички клеток мерцательного эпителия. В составе золя содержатся электролиты, сывороточные компоненты, белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. По мере продвижения секрета от терминальных бронхиол к бронхам он смешивается с содержимым мукоидных желез и бокаловидных клеток, формируя верхний, наружный, нерастворимый слой бронхиального секрета (гель). Фибриллярная структура геля образуется преимущественно за счет местно синтезированных гликопротеиновых комплексов муцинов, сцепленных водородными связями. Гель способен перемещаться только после превышения предела текучести, когда разрываются поперечные дисульфидные и водородные связи.

При разных заболеваниях респираторной системы порядок происходящих патогенетических нарушений сходен: в ответ на внедрение вирусов или бактерий выделяются медиаторы воспаления, обусловливающие вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудов, активацию экссудативных процессов и других патофизиологических механизмов. Все это приводит к отеку слизистых, качественному и количественному изменению характера продуцируемого в респираторном тракте секрета, а также снижению санирующей и эвакуаторной функций реснитчатого эпителия. Следовательно, независимо от нозологической фор-

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ЛАЗОЛВАН®

Препарат в форме таблеток назначают **взрослым** по 30 мг 3 раза в сутки.

При необходимости для усиления терапевтического эффекта можно назначать по 60 г 2 раза в сутки. Таблетки принимают независимо от приема пищи.

Препарат в форме сиропа 15 мг/5 мл назначают **взрослым и детям старше 12 лет** по 10 мл (2 чайные ложки) 3 раза в сутки; **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – по 5 мл (1 чайная ложка) 2–3 раза в сутки; **детям в возрасте от 2 до 6 лет** назначают по 2,5 мл (1/2 чайной ложки) 3 раза в сутки; **детям до 2 лет** – по 2,5 мл (1/2 чайной ложки) 2 раза в сутки.

Препарат в форме сиропа 30 мг/5 мл **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 5 мл (1 чайная ложка) 3 раза в сутки; **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – по 2,5 мл (1/2 чайной ложки) 2–3 раза в сутки.

Лазолван® в форме пастилок назначают взрослым и детям старше 12 лет – по 2 пастилки 3 раза в сутки. Детям 6–12 лет – по 1 пастилке 2–3 раза в сутки.

Пастилки надо медленно рассасывать во рту. Можно применять независимо от приема пищи.

Лазолван® в форме сиропа можно принимать независимо от приема пищи.

Раствор для приема внутрь или ингаляций назначают в следующем режиме (для ингаляций):

Пациенты	Рекомендуемая доза	Кратность приема
Взрослые и дети старше 6 лет	По 2–3 мл раствора на ингаляцию	1–2 раза в сутки
Дети до 6 лет	По 2 мл раствора на ингаляцию	1–2 раза в сутки

Лазолван® в форме раствора для ингаляций может использоваться с применением любого современного ингаляционного устройства, кроме ингаляторов выпаривающего типа. Препарат смешивают с физиологическим раствором в пропорции 1:1 для достижения оптимального увлажнения воздуха в респираторе.

Во время ингаляции, для того чтобы избежать кашлевого рефлекса, вызванного глубоким вдохом, больной должен дышать спокойно. Рекомендуется подогревать ингалируемый раствор до температуры тела. Больным с бронхиальной астмой рекомендуют делать ингаляции после приема бронхолитиков.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства.
Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

мы заболевания значимым фактором патогенеза являются нарушения МЦК. При остром или рецидивирующем воспалении начальная стадия изменений МЦК сопровождается гиперсекрецией слизи, что увеличивает жидкостный компонент бронхиального секрета с низкой вязкостью и повышенной текучестью. У взрослых пациентов и подростков при острой респираторной патологии эти изменения носят, как правило, адаптивный характер, предрасполагая к усилению бронхиального дренажа. У детей на фоне анатомо-физиологических особенностей респираторной системы (повышенное число бокаловидных клеток с более высоким уровнем активности, более вязкий трахеобронхиальный секрет, менее функционально активные реснички мерцательного эпителия и пр.), при остром заболевании развивается дисбаланс кислых и нейтральных гликопротеинов в сторону последних, что способствует еще более выраженным нарушениям реологии слизи и нарастанию адгезивности мокроты. При рецидивировании респираторных заболеваний ухудшение реологических свойств бронхиального секрета стагнирует колебательную активность ресничек мерцательного эпителия и приводит к качественным изменениям всех компонентов МЦК со значимым снижением его скорости. Застой бронхиального содержимого способствует развитию нарушений респираторно-вентиляционной функции легких и колонизации нижних дыхательных путей респираторными патогенами, что усугубляет течение воспалительного процесса. В раннем детском возрасте при повторяющихся респираторных заболеваниях воспалительный процесс сопровождается продукцией вязкой слизи, повышением ее адгезивности и качественным изменением бронхиального секрета: снижением содержания интерферонов, лизоцима, иммуноглобулина А, активности фагоцитов – основных факторов местной защиты. Избыточное образование слизи нарушает дренажную функцию бронхов и приводит к развитию синдрома бронхиальной обструкции.

Терапия

При любом бронхолегочном заболевании необходимо прежде всего определить причины его развития и назначить этиотропную терапию. С точки зрения достижения ее эффективности не менее важно правильно выбрать мукоактивное средство, способствующее восстановлению МЦК и купирующего основной клинический симптом – малопродуктивный или сухой навязчивый кашель (рис. 1).

В педиатрической практике наиболее широко применяются производные алкалоида вазицина, обладающие муколитическим действием (бромгексин, амброксол). Вазицин (содержится в листьях растения Adhatodavasica) использовался на Востоке с древних времен в качестве отхаркивающего средства. При приеме внутрь он превращается в активный метаболит (амброксол), который уменьшает вязкость секрета бронхиальных желез, восстанавливает МЦК, а также стимулирует синтез эндогенного сурфактанта. Следовательно, терапевтическое действие амброксола является многофакторным:

- муколитический эффект связан с расщеплением кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (растворяет застойную мокроту и уменьшает количество и вязкость секрета);
- мукокинетический эффект обусловлен потенцированием траспорта слизи и усилением физиологической активности мерцательного эпителия;
- мукорегуляторный эффект достигается стимулирующим влиянием на секреторные клетки бронхов;
- модулирующий эффект достигается потенцированием местного иммунитета, стимулированием выработки сурфактанта, активацией тканевых макрофагов и повышением продукции секреторного иммуноглобулина А.
- модифицирующий эффект – частично подавляет кашлевой рефлекс при непродуктивном кашле.

Бромгексин, обладающий всеми перечисленными свойствами, длительное время был ведущим мукоактивным лекарственным средством. Однако его низкая биодоступность, позднее начало действия и более низкий терапевтический эффект при сравнении с препаратами нового поколения (фармакологический и терапевтический эффект которых обеспечивает активный метаболит амброксол) способствовали его перемещению в группу малоэффективных медицинских технологий.

Амброксол

Многофакторное муколитическое действие амброксола сопровождается и другими «немуколитическими» свойствами. Современные исследования показывают, что амброксол снижает репликацию вируса гриппа и парагриппа в дыхательных путях. Противовирусный эффект амброксола реализуется также посредством стимуляции синтеза эндогенного сурфактанта и ингибитора лейкопротеаз верхних дыхательных путей, которые блокируют действие протеаз в нижних дыхательных путях. Локальный обезболивающий эффект амброксола, наблюдаемый при ингаляциях и применении пастилок, таблеток для рассасывания, связан с обратимым блокированием нейрональных натриевых каналов.

Важной особенностью фармакологического действия амброксола является способность увеличивать содержа-

Рис. 1. Мукоактивные лекарственные средства.

Секреторные (отхаркивающие)				Муколитические и мукорегуляторные	
Препараты рефлекторного действия		Препараты резорбтивного действия			
Средства растительного происхождения (корни алтея, солодки, истода, листья подорожника, трава термопсиса, трава фиалки и др.)	**Синтетические средства** (бензоат натрия, терпингидрат и др.)	**Средства растительного происхождения** (корневище с корнями девясила, трава чабреца, плоды аниса, масла мяты перечной, фенхеля, эвкалипта и др.)	**Синтетические средства** (аммония хлорид, калия и натрия иодид, натрия гидрокарбонат и др.)	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, дорназа альфа)	Неферментные препараты (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин, месна

Рис. 2. Эффективность бронхолитической терапии (визуальная картина АКРД до и после ингаляции).

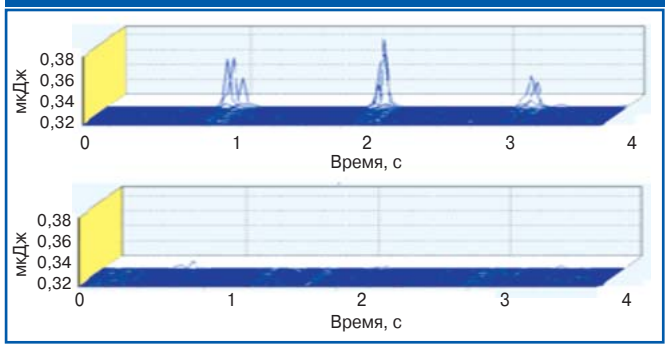
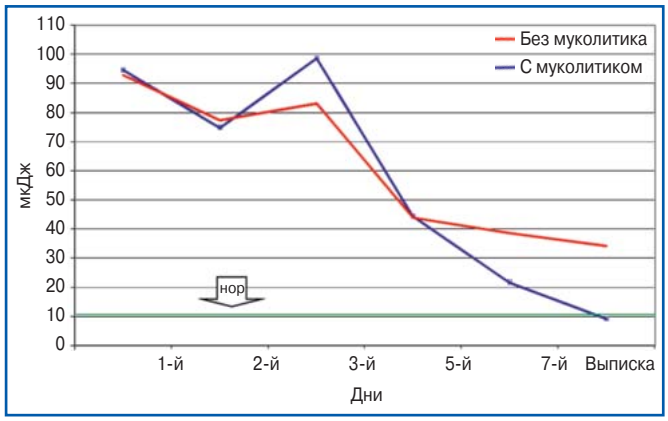


Рис. 3. Динамика изменений АКРД в среднечастотном диапазоне в зависимости от проводимой терапии.



ние сурфактанта в легких посредством торможения процессов его распада и потенцирования его синтеза и секреции альвеолярными пневмоцитами 2-го типа. Сурфактант – биологически активное вещество, которое в виде пленки выстилает внутреннюю поверхность альвеол, поддерживая их натяжение и обеспечивая растяжимость. Являясь гидрофобным слоем, сурфактант облегчает обмен неполярных газов, предохраняя альвеолярную мембрану от отека. Он обеспечивает транспорт чужеродных частиц из альвеол до бронхиального отдела, где начинается мукоцилиарный транспорт. Опосредованно, через сурфактантную систему легких, амброксол повышает мукоцилиарный транспорт и в сочетании с усилением секреции гликопротеидов активирует откашливание мокроты.

Амброксол способен проникать через плацентарный барьер и оказывать позитивное влияние на созревание легочной ткани плода. Клиническими исследованиями отечественных и зарубежных авторов подтверждено его профилактическое действие в предупреждении развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных.

Считаем целесообразным обратить внимание клиницистов на имеющиеся в литературе данные, подтверждающие наличие противовоспалительного влияния амброксола на патологический процесс. Подавляя продукцию мононуклеарными клетками интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей (ключевых медиаторов воспаления), усиливая защиту легочной ткани посредством потенцирования макрофагальной активности, амброксол снижает активность лейкоцитобусловленной воспалительной реакции респираторной системы.

Амброксол не провоцирует развитие обструктивного синдрома как верхних, так и нижних дыхательных путей. Более того, исследователи приводят данные о статистически достоверном улучшении показателей функции внешнего дыхания и насыщения крови кислородом при приеме амброксола у детей с бронхообструкцией.

Клинические наблюдения, исследующие взаимодействие разных лекарственных форм амброксола с антибиотиками, убедительно подтверждают усиление терапевтического эффекта антибиотика за счет потенцирования ряда процессов и факторов:

- ускорения процесса пассивной диффузии антибиотиков через гематоальвеолярный барьер;
- усиления проникновения антибиотиков в легочную ткань и бронхи;
- препятствия связывания антибактериальных средств с белками плазмы крови и как следствие – повышения концентрации их в крови и тканях.

Таким образом, имеется преимущество одновременного назначения амброксола и антибиотика перед использованием только антимикробного средства, даже если доказана эффективность последнего.

Собственные наблюдения

По нашим данным, ингаляционное применение раствора амброксола (Лазолван®) в сочетании с бронхолитиком (Беродуал® в растворе) оказывает выраженное положительное влияние на регресс обструктивного синдрома при инфекциях дыхательных путей у детей по оценке врачей, а также по результатам анкетирования родителей. Под наблюдение были взяты 60 детей в возрасте от 6 мес до 6 лет с обструктивным бронхитом, которые в зависимости от медикаментозной тактики были рандомизированы на 2 группы, идентичные по возрасту, полу и тяжести обструктивного синдрома. При поступлении все дети имели клинические признаки респираторной инфекции дыхательных путей: нарушение носового дыхания, ринофарингит и симптомы инфекционного токсикоза разной степени выраженности. Очевидные клинические признаки бронхиальной обструкции характеризовались эпизодами одышки, приступами малопродуктивного кашля. При аускультации у всех наблюдаемых выслушивались сухие, свистящие хрипы над всей поверхностью легких и небольшое количество влажных хрипов (более чем у 1/2 пациентов). Степень нарушения бронхиальной проходимости оценивалась по данным компьютерной бронхофонографии исходно при поступлении, а далее мониторировалась весь период пребывания в стационаре. Основу терапевтического комплекса составлял комбинированный бронхолитик (ипратропия бромид + фенотерол), назначаемый в возрастных дозировках 3–4 раза в сутки в виде ингаляций через небулайзер. Со 2–3-го дня лечения детям 1-й группы дополнительно к бронхолитику подключали муколитик амброксол (Лазолван®), который вводили ингаляционно в сочетании с бронхолитиком преимущественно в первую половину дня. Продолжительность терапии в среднем составляла 10–14 дней. Ингаляционная терапия пациентам 2-й группы включала только комбинированный бронхолитик.

С первых дней лечения достигнуто положительное влияние на течение обструктивного бронхита: отмечалось уменьшение выраженности клинических симптомов (одышки, кашля) и достоверное снижение показателя акустического компонента работы дыхания (АКРД) в высокочастотном диапазоне при сравнении с исходным (рис. 2). Вместе с тем, на 2–3-й день у всех наблюдаемых на бронхограмме выявлялось увеличение показателя АКРД в средне- и низкочастотном диапазоне, что свидетельствовало о субклиническом нарушении проходимости в бронхах среднего и крупного калибра за счет увеличения объема трахеобронхиального секрета (рис. 3). Это послужило ос-

нованием для включения в комплекс медикаментозной коррекции муколитических средств. При наблюдении за характером течения патологического процесса у детей 1 и 2-й групп выявлялись различия как в выраженности клинических симптомов, так и в показателях АКРД на бронхофонограмме. Установлено, что в 1-й группе детей, получавших комплексную ингаляционную терапию (ипратропия бромид + фенотерол + амброксол), наступал более быстрый (в среднем на 3–5 дней) регресс клинических симптомов обструкции, улучшалось самочувствие и прослеживалась тенденция нормализации бронхиальной проходимости на всех уровнях респираторного тракта.

Современные клинические рекомендации и медико-экономические стандарты рекомендуют использование амброксола при острых, рецидивирующих и хронических заболеваниях респираторной системы, сопровождающихся образованием вязкой, трудно отделяемой мокроты. Противовирусный, противовоспалительный, иммуномодулирующий эффекты амброксола определяют его лидирующие позиции в качестве мукоактивного средства, назначаемого в амбулаторно-поликлинической практике при лечении назофарингитов, ларинготрахеитов, бронхитов, внебольничных пневмоний и пр. Препарат является доступным для всех категорий граждан, так как включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение правительства РФ №2199-Р от 7.12.2011 г.) и перечни лекарственных средств для пациентов, пользующихся льготами (приказ 1079 от 30.12.2010 г. МЗ МО). Препарат, как правило, хорошо переносится. Многочисленными исследованиями показано, что в клинической педиатрии частота нежелательных явлений и побочных эффектов, требующих прекращения терапии, не превышает таковую при приеме плацебо. Абсолютным противопоказанием для назначения амброксола является лишь индивидуальная непереносимость лекарственного средства или его компонентов. В настоящее время позицию стартового муколитика в этой группе лекарственных средств занимает оригинальный препарат амброксола – Лазолван®. Препарат выпускается в форме таблеток, пастилок, сиропа в двух концентрациях (15 мг/5 мл, 30 мг/5 мл), а также раствора для ингаляций и приема внутрь. Лазолван® в форме раствора и детского сиропа (15 мг/5 мл) может назначаться с первых месяцев жизни. В современной клинической практике широко назначается именно раствор амброксола для приема внутрь и ингаляций, который может использоваться для лечения респираторных инфекций у детей независимо от возраста. Ингаляционная терапия предпочтительна для лечения заболеваний у детей раннего возраста, а также при тяжелом течении патологического процесса и при проведении неотложной терапии. Продолжительность лечения при острых заболеваниях обычно составляет 7–10 дней, а в зависимости от полученного эффекта и характера заболевания может быть увеличена до 3–4 нед. При рецидивирующих и хронических заболеваниях длительность курса терапии может увеличиваться (до 2–4 мес и более). Максимальный терапевтический эффект отмечается со 2–3-го дня лечения.

В заключение следует отметить, что сочетанное использование бронхолитических и муколитических средств в терапевтическом комплексе при обструктивном бронхите позволяет практикующему врачу индивидуализировать тактику ведения пациента, добиваться высокой эффективности лечения и предупреждать развитие нежелательных побочных реакций.