

16. Синопальников АИ, Зайцев АА. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония. РМЖ. 2009; 17 (5): 361–7.
 17. Степанян И.Э., Щербакова Г.В., Кубракова Е.П. К вопросу о лечении бронхиальной обструкции у больных туберкулезом органов дыхания. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004; 11: 12–8.
 18. Визель АА, Яушев М.Ф., Мустафин Р.Р., Гончарова Л.В. Бронхолитическая активность дозируемых аэрозолей

при активном туберкулезе органов дыхания. Проблемы туберкулеза. 1995; 2: 7–9.

19. Шмелев Е.И., Куклина Г.М. Современные принципы лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза. 2001; 7: 36–40.

Индекс лекарственных препаратов:

Фенотерола гидробромид+ипратропия бромид: Беродуал® (Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ)

Мукорегулирующая терапия при заболеваниях органов дыхания: возможности амброксола

Н.М.Шмелева

Отдел пульмонологии ФГБУ ЦНИИТ РАМН, Москва

Многие заболевания органов дыхания, независимо от главных механизмов развития и прогрессирования, имеют некоторые общие черты, определяющиеся локализацией патологического процесса в респираторной системе. К этим общим признакам относятся изменение бронхиальной секреции, ведущей в конечном итоге к мукостазу, порой существенно отягощающему течение любого заболевания органов дыхания.

Патогенез мукостаза

Мукостаз как проявление недостаточности мукоцилиарного клиренса – основного механизма удаления слизи из воздухоносных путей – может наблюдаться как при острых (острые респираторные заболевания – ОРЗ, бронхиты, пневмонии), так и хронических (хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, бронхиальная астма – БА, хронические формы туберкулеза легких, муковисцидоз, все болезни в стадии «сотового легкого» и многие другие) болезнях органов дыхания. Механизм формирования мукостаза следующий: образование трахеобронхиального секрета, являющегося важным защитным механизмом, нарушается при повреждении слизистой оболочки респираторного тракта различными инфекционными, химическими, физическими и другими факторами. Эвакуация мокроты обеспечивается движением ресничек мерцательного эпителия и кашлевым рефлексом. Трахеобронхиальная слизь вырабатывается бронхиальными железами, бокаловидными клетками, эпителием терминальных бронхиол и альвеол. Количество клеток и желез, вырабатывающих секрет, увеличивается в направлении от альвеол к крупным бронхам. Мерцательный эпителий респираторного тракта осуществляет постоянное движение этого секрета в направлении полости рта, обеспечивающее удаление клеточных остатков, инородных частиц и патологических агентов. Трахеобронхиальный секрет представляет собой одну из первых линий защиты организма от воздействия ингалированных газов, пыли, микроорганизмов.

Структура секрета

По своей структуре он состоит из двух фаз: геля и золь. Гель, более плотный и вязкий, располагается поверхностно и в норме только касается ресничек. Золь – слой более жидкий, лежит периферически под слоем геля, в нем движутся реснички мерцательного эпителия. Золь состоит из секрета желез, капиллярного транссудата, межтканевой жидкости и представляет собой водный раствор различных химических соединений. Эта жидкость имеет вязкость, сходную с вязкостью плазмы.

Толщина золь-слоя составляет 5 мкм и стабильна, так как она обеспечивает хорошие колебания погруженных в нее ресничек, имеющих длину 5–6 мкм. В составе геля-слоя секрета основное значение принадлежит гликопротеинам, которые секретируются бокаловидными клетками. Кроме того, в состав секрета входят другие белки (лизоцим, альбумин, α_1 -антитрипсин и т.д.), секреторный иммуноглобулин А (SIgA), обеспечивающий местную иммунную защиту, комплекс липидов, сурфактант, играющие важную роль в адгезии секрета и скрывающиеся на структуре слизи. Все элементы связаны дисульфидными, ионными и другими связями. Гель-слой находится как бы на коврике из ресничек, погруженных в жидкий золь. Слизистая оболочка бронхов содержит большое количество реснитчатых клеток, составляющих мерцательный эпителий, обеспечивающий мукоцилиарный транспорт. Эффективное биение ресничек мерцательного эпителия в 2–3 раза быстрее, чем их возвратное движение. Все реснички колеблются координированно, совершая около 1 тыс. колебательных движений в минуту, что обеспечивает поступательное движение слизи снизу вверх. При этом скорость движения слизи возрастает с увеличением расстояния от альвеол.

Функция эпителия

Функция мерцательного эпителия зависит от многих факторов. Парализует движение ресничек табачный дым. Неблагоприятно сказывается вдыхание чистого кислорода, аммиака, формальдегида, горячего воздуха. Повреждающим является действие токсинов вирусов и бактерий. В этих случаях нарушается координация движения ресничек, биоэнергетика клеток и эффективность мерцательного толчка. Нарушается функция ресничек и в сенсibiliзованном организме. Помимо координированной работы ресничек для эффективного мукоцилиарного клиренса необходимы соответствующие реологические параметры секрета, прежде всего его вязкость и эластичность. Причем затруднено удаление как слишком вязкого, так и слишком жидкого секрета.

Свойства секрета

Вязкость и эластичность секрета зависят от количества воды и входящих в его состав гликопротеинов – муцинов. Следует отметить, что муцины секрета принадлежат к двум разным подтипам: кислые муцины (сиало- и сульфомуцины) и нейтральные (фукомуцины). При воспалении значительно увеличивается секреция бронхиальных желез и бокаловидных клеток, содержание в бронхиальном секрете продуктов распа-



да клеток, метаболитов жизнедеятельности и распада микроорганизмов, экссудата. Возрастает соотношение фукомуцинов и сиаломуцинов, что приводит к повышению вязкости слизи. Последнее неизбежно ведет к ее застою, что, в свою очередь, способствует размножению бактерий. В этих условиях реснитчатый эпителий работает с избыточной нагрузкой, но не в состоянии обеспечить необходимый транспорт слизи. Длительная перегрузка приводит к истощению функциональных возможностей мукоцилиарного аппарата, дистрофии и атрофии мерцательного эпителия. Бактериальные ферменты и лизосомальные протеазы разрушенных клеток могут вторично видоизменять сиаломуцины и приводить к утрате ими способности формировать волокнистые структуры, что делает секрет жидким и может обусловить его стекание по бронхиальной стенке из-за потери эластичности.

Таким образом, итогом любого ирритативного, инфекционного либо аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов является изменение количества и реологических свойств мокроты, нарушение дренажной функции бронхов.

При разных патологических состояниях вязкость и эластичность секрета могут меняться различным образом. Это требует индивидуального подхода к каждому пациенту и выбора с учетом особенностей секреторных нарушений того или иного лекарственного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам секрет. Резюмируя сказанное, можно схематично изобразить патогенез мукостаза (рис. 1).

Терапевтические возможности

В начале острого воспалительного процесса, сопровождающегося сухим кашлем, показаны препараты, стимулирующие секрецию, при непродуктивном влажном кашле – препараты, разжижающие мокроту, а при появлении продуктивного влажного кашля – мукорегуляторы, нормализующие слизиобразование и состав секрета. Поэтому нормализации слизиобразования и эвакуации бронхиального секрета при большинстве заболеваний органов дыхания придается большое значение.

Положительные результаты, получаемые при нормализации слизиобразования и преодоления мукостаза, представлены на рис. 2.

При многих клинических ситуациях улучшение слизиобразования происходит в результате применения основных средств лечения каждого конкретного заболевания: антибиотиков, кортикостероидов, бронходилататоров и др. Однако нередко основных средств бывает недостаточно для быстрого и полного устранения мукостаза. В таких ситуациях дополнительно к основным средствам назначаются муколитические (секретолитические) средства, улучшающие процессы слизиобразования и эвакуации мокроты. На практике врачами различных школ (классическая медицина, гомеопатия, восточная медицина, различные ветви так называемой народной медицины) используется более сотни средств, обла-

Основные механизмы действия амброксола при болезнях легких

Влияние на мукоцилиарный клиренс	Другие эффекты
<ul style="list-style-type: none"> Разжижение трахеобронхиального секрета путем расщепления кислых мукополисахаридов и ДНК Усиление секреции гликопротеидов (мукокинетическое действие) Активация движения ресничек мерцательного эпителия Повышение синтеза и секреции сурфактанта, торможение его распада 	<ul style="list-style-type: none"> Ингибция: хемотаксиса нейтрофилов, синтеза ИЛ-1, фактора некроза опухоли, гистамина, серотонина Противоотечное действие Антиоксидантное действие Подавление продукции свободных радикалов нейтрофилами Предотвращение накопления гипохлорной кислоты в нейтрофилах Повышение продукции IgA Нормализация функции серозных и мукозных желез слизистой бронхов Усиление проникновения антибиотиков в очаги инфекции в дыхательных путях

дающих муколитическими свойствами с использованием различных классификаций этих средств. В принципе эта большая группа лекарственных средств трудно классифицируема из-за ее разнородности. Условно все препараты разделяются по источнику их происхождения: растительные или синтетические или по основным механизмам их действия: отхаркивающие, разжижающие мокроту, уменьшающие вязкость мокроты, стимулирующие секретобразование с новыми свойствами.

Благодаря своей полифункциональности особое место среди препаратов этой направленности занимает производное вазицина – амброксол (Лазолван®). Амброксол относится к синтетическим производным алкалоида вазицина, получаемого из индийского кустарника *Adhatoda vasica*. Амброксол представляет собой активный метаболит бромгексина, предшественника амброксола, но превосходит его по скорости действия и клинической эффективности.

Действие амброксола можно условно разделить на прямое влияние на мукоцилиарный клиренс, противовоспалительное, иммуностимулирующее и антиоксидантное (см. таблицу).

После приема внутрь лечебный эффект наступает через 30 мин и продолжается до 10 ч. Амброксол можно принимать в ингаляциях (небулайзерное введение), что ускоряет наступление эффекта. Такое разнообразие и множественность действия амброксола определяет целесообразность его применения практически при всех заболеваниях органов дыхания с явлениями мукостаза.

ОРЗ

Под термином ОРЗ объединяются грипп и большая группа болезней, характеризующаяся преимущественным поражением дыхательных путей: аденовирусная, риновирусная, ротавирусная и другие инфекции. Эти заболевания широко распространены во всех странах мира. Мукостаз – нередкое явление при ОРЗ. В таких случаях применение амброксола – эффективный и безопасный метод коррекции терапии и профилактики бактериальных осложнений.

Острый бронхит

Острый бронхит диагностируется при наличии возникшего кашля, продолжающегося не более 3 нед, независимо от наличия мокроты, при отсутствии признаков пневмонии и хронических заболеваний легких, которые могут быть причиной кашля. Причинами острого бронхита чаще всего являются вирусное и вирусно-бактериальные ассоциации. Больным с острым бронхитом при изнуряющем малопродуктивном кашле назначение амброксола помогает смягчить симптоматику и является профилактикой бактериальных пневмоний.

Пневмония

Бактериальная пневмония – классический пример инфекционного поражения альвеол с вовлечением нижних отделов дыхательных путей. Практически при всех пневмониях происходит нарушение системы сурфактанта. Причем выраженность повреждения сурфактанта прямо пропорциональна тяжести пневмоний. Уникальные свойства амброксола, направленные на коррекцию синтеза сурфактанта, существенно повышают эффективность лечения пневмоний. Наряду с этим происходит усиление синтеза sIgA, потенцируется эффект антибиотиков.

Хронический бронхит

Хронический необструктивный бронхит – весьма распространенное заболевание среди курильщиков, рабочих «горячих» цехов и профессий, связанных с запылением рабочих мест. Основным симптомом забо-

левания является хронический кашель, как вне обострения, так и при обострении. При этом в подавляющем большинстве у этих больных выявляются признаки мукостаза, успешно компенсируемые назначением амброксола. Антиоксидантное действие амброксола – один из факторов, уменьшающих патогенное влияние курения и других этиологических агентов бронхита.

ХОБЛ

ХОБЛ – одно из наиболее коварных и широко распространенных заболеваний респираторной системы. Среди множества патогенетических механизмов этого заболевания явления мукостаза занимают определенное, немаловажное место. При этом не всегда удается явления мукостаза компенсировать классическими средствами базисной терапии, а некоторые из них могут даже усугубить мукостаз (кортикостероиды). Ингаляционные кортикостероиды могут вести к подавлению местного иммунитета, в том числе и синтеза sIgA. Среди множества саногенетических механизмов действия амброксола весьма важным является его способность усиливать синтез sIgA, уровень которого снижается по мере прогрессирования ХОБЛ. В то же время недостаточность sIgA как проявление местного иммунодефицита – важнейший фактор, благоприятствующий колонизации патогенных микроорганизмов и прогрессированию заболевания. Амброксол оказывает положительное прямое и косвенное влияние: стимуляция процесса эвакуации мокроты, улучшение бронхиальной проходимости и снижение выраженности динамической гиперинфляции. И если раньше целесообразность применения мукорегуляторов при ХОБЛ подвергалась сомнению, то сегодня при явных признаках мукостаза назначение такого полифункционального мукорегулятора, как амброксол патогенетически обосновано и приносит положительные результаты как при обострении, так и в стабильном состоянии.

Бронхоэктатическая болезнь и муковисцидоз

Особое место среди показаний для назначения амброксола занимают больные с бронхоэктатической болезнью и муковисцидозом. Эффективное лечебное воздействие на дренажную функцию воздухоносных путей занимает ключевую позицию в комплексе лечебных мер у этого контингента больных. При частых обострениях заболеваний амброксол является препаратом выбора, поскольку он способствует синтезу sIgA и усиливает проникновение антибиотиков в стенку бронхов и ткань легких. Использование амброксола, особенно в ингаляциях, занимает достойное место среди средств лечения этих болезней.

Бронхиальная астма

БА – заболевание, при котором любое лекарственное средство следует назначать с осторожностью из-за возможных парадоксальных бронхоспазма и усугубления тяжести состояния больных. Муколитики не являются препаратами базисной терапии БА, но при бактериальных инфекциях респираторного тракта у этих больных часто именно амброксол безопасен и эффективен. Амброксол в многочисленных контролируемых исследованиях показал свою безопасность с позиций усугубления бронхиальной обструкции.

Туберкулез легких

В последние годы во фтизиатрической практике возродился интерес к патогенетической терапии больных легочным туберкулезом. Доказано, например, что компенсация бронхиальной обструкции, а составляющим ее компонентом является мукостаз, существенно улучшает все показатели эффективности терапии больных туберкулезом.

Фиброзирующие альвеолиты

Это гетерогенная группа диффузных заболеваний легких, при хроническом течении которых формируется синдром «сотового легкого» с диффузным пневмосклерозом и бронхоэктазиями, для которых характерен мукостаз. Амброксол наряду с другими мукоурегуляторами – неотъемлемая составляющая комплексной терапии этих патологических состояний.

Педиатрическая практика

Безопасность амброксола позволяет с успехом использовать его в педиатрической практике, неонатологии и у беременных женщин (II и III триместры). Амброксол с успехом применяется у новорожденных для профилактики дистресс-синдрома.

Лазолван®

Лазолван® – муколитик, имеющий большое количество лекарственных форм, что позволяет в любой ситуации всегда выбрать оптимальный способ применения. Препарат в форме таблеток (30 мг), как правило, назначают взрослым пациентам.

Лазолван® сироп – удобная лекарственная форма, особенно для детей. Существуют две дозировки сиропа: 30 мг/5 мл и 15 мг/5 мл. Сироп 15 мг/5 мл разрешен детям любого возраста. Сироп 30 мг/5 мл подойдет детям старше 6 лет. Лазолван® раствор можно применять, используя любое современное оборудование для ингаляций (кроме паровых ингаляторов). Для оптимального увлажнения препарат рекомендуется смешивать с изотоническим раствором хлорида натрия 1:1. Больным с бронхиальной астмой ингаляции Лазолвана следует проводить после использования бронхолитиков. Раствор также можно применять внутрь, разводя в чае, фруктовом соке, молоке и принимать во время еды. Пастилки для приема внутрь (15 мг) – новая лекарственная форма, зарегистрированная в РФ в 2011 г. Они не только лечат кашель, но и смягчают больное горло. Пастилки Лазолван® содержат натуральные масла листьев мяты перечной и эвкалипта прутовидного и не содержат сахара.

Таким образом, благодаря большому выбору лекарственных форм и множественности механизмов лечеб-

ного воздействия на основные патогенетические механизмы заболевания органов дыхания, независимо от их этиологии, амброксол является средством выбора в комплексной терапии заболеваний и синдромов, сопровождающихся мукостазом.

Список использованной литературы

1. Белоусов Ю.Б., Емельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей. Руководство для врачей. М., 1996.
2. Коровина Н.А. и др. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра. Рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. М., 2002.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум, 1993.
4. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Тимчик В.Г. Отхаркивающие препараты как средства для лечения obstructивных заболеваний легких. Новые Санкт-Петербургские врачебные вед. 1997; 2: 60–1.
5. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитическая терапия при хроническом obstructивном бронхите. в кн. Хронические obstructивные болезни легких. М.: Бином, 1998; с. 275–90.
6. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Рязань, 2002.
7. Rogers D.F. Mucocactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007; 52 (9): 1176–97.
8. Wirtz H.R. Effekt von Ambroxol auf die Surfactantsekretion und synthese von isolierten, alveolaren Typ II-Zellen. *Pneumologie* 2000; 54: 278–83.
9. Weiser T, Wilson N. Inhibition of tetrodotoxin (TTX)-resistant and TTX-sensitive neuronal Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol. *Mol Pharmacol* 2002; 62 (3): 433–8.
10. Pauwels R.A., Anthonisen N., Bailey W.C. et al. GOLD scientific committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: UPDATED 2009; с. 1–55.
11. Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Intern Med* 2002; 41: 1175–8.
12. Davidson Tish, Teresa G Odle. Common Cold. *The Gale Encyclopedia of Medicine*, Detroit: Gale, 2006; 2: 955–9.

Индекс лекарственных препаратов:

Амброксол: Лазолван®

(Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ)

Антигистаминные препараты: современные критерии выбора

Д.С.Фомина, О.С.Дробик, Л.А.Горячкина

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

История антигистаминных препаратов (АГП) насчитывает не одно десятилетие, но антагонисты H₁-рецепторов были и остаются важнейшими и наиболее широко применяемыми в широкой клинической практике медикаментами. Несмотря на длительный опыт и широкое использование АГП постоянно возникает ряд дискуссионных положений, касающихся их применения. Это возобновляет интерес к данной группе лекарственных средств (ЛС). Безусловно, антигистаминные средства (АГС) различны по механизмам действия, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, а выбор врачом наиболее подходящего препарата для пациента определяется конкретной клинической ситуацией, его знаниями характеристики препарата и опытом применения. Между тем современный клинический взгляд сосредоточен на аспектах безопасности применения АГП и обоснованного выбора

лекарств с позиции доказательной медицины. В поиске профиля безопасности анализируются данные научных изысканий, многолетний клинический опыт применения, результаты международных клинических исследований [1].

Гистамин – медиатор аллергии

Особую роль этот класс препаратов играет в клинической аллергологии. История создания и применения АГП начинается с 1930-х годов и тесно связана со временем (1907 г.) синтезирования гистамина – одного из важнейших медиаторов аллергии, выполняющий функцию посредника разнообразных физиологических и патологических реакций. Гистамин – продукт активации тучных клеток и базофилов – играет ведущую роль в патогенезе таких заболеваний, как аллергический ринит, различные формы крапивницы, брон-