

Лекарственная терапия сухого/влажного кашля: современная клиническая парадигма

С.Л.Бабак[✉], М.В.Горбунова, А.Г.Малявин

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Цель работы: обзор-анализ физиологических и патологических механизмов развития сухого/влажного кашля и представление современной лечебной парадигмы при нарушениях трахеобронхиального клиренса.

Основные положения. Продукция мокроты вместе с нарушениями трахеобронхиального клиренса являются значимыми в патофизиологии многих тяжелых легочных состояний. Данные симптомы являются показанием к назначению веществ, воздействующих на слизь, – мукоактивных препаратов. Данный обзор выполнен для обновления знаний врачей о механизмах болезни и современной концепции лекарственной терапии.

Ключевые слова: продуктивный кашель, непродуктивный кашель, бронхиальный клиренс, мукоактивные препараты, лечебная парадигма.

[✉]sergbabak@mail.ru

Для цитирования: Бабак СЛ, Горбунова МВ, Малявин АГ. Лекарственная терапия сухого/влажного кашля: современная клиническая парадигма. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания (Прил.)*. 2015; с. 14–20.

Medication of dry/wet cough: a modern clinical paradigm

S.L.Babak[✉], M.V.Gorbunova, A.G.Maliavin

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

To review analysis of physiological and pathological mechanisms of dry/wet cough and presentation of modern medical paradigm for violations of the tracheo-bronchial clearance.

The main provisions. Sputum production, together with violations of the tracheo-bronchial clearance are important in the pathophysiology of many severe lung conditions. These symptoms are indication for substances affecting the mucus – mucoactive drugs. This review is to update the knowledge of doctors about the mechanisms of the disease and the modern concept of drug therapy.

Key words: productive cough, nonproductive cough, bronchial clearance, mucoactive drugs, medical paradigm.

[✉]sergbabak@mail.ru

For citation: Babak S.L., Gorbunova M.V., Maliavin A.G. Medication of dry/wet cough: a modern clinical paradigm. *Consilium Medicum. Respiratory organs diseases. (Suppl.)*. 2015; p. 14–20.

Введение

Долгий мучительный кашель, нарушающий качество жизни и сна, – одна из самых частых причин обращения к врачу. Регулярный кашель, продукция мокроты и нарушение клиренса трахеобронхиального секрета являются причинами тяжелых осложнений легочных состояний. Эти проявления болезни являются показанием к назначению лекарств, воздействующих на слизь: мукоактивных препаратов – веществ, модифицирующих слизь/секрет и воздействующих на эпителий бронхов и бронхиол. Несмотря на обширную врачебную практику и разнообразные клинические исследования, на сегодняшний день терапия кашля представляет серьезную проблему из-за отсутствия четкой клинической парадигмы.

Современная парадигма кашля

Вначале необходимо оговорить основные терминологические постулаты. Под парадигмой нами будет пониматься совокупность научных достижений, признаваемых всем научным сообществом в тот или иной период времени и служащих основой и образцом новых научных исследований [1].

Термином «кашель» мы будем называть рефлекторный акт (произвольный или непроизвольный), характеризующийся резким толчкообразным форсированным выдохом через рот при закрытой голосовой щели с последующим ее открытием, при котором происходит очищение дыхательных путей (ДП) от веществ, попавших в них извне при дыхании или образовавшихся эндогенно, если перистальтические движения мелких бронхов и деятельности реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не обеспечивают необходимого дренажа («Медицинская энциклопедия», 1991–1996 гг.).

Существующая клиническая парадигма кашля во многом противоречива, сложна и малопонятна прак-

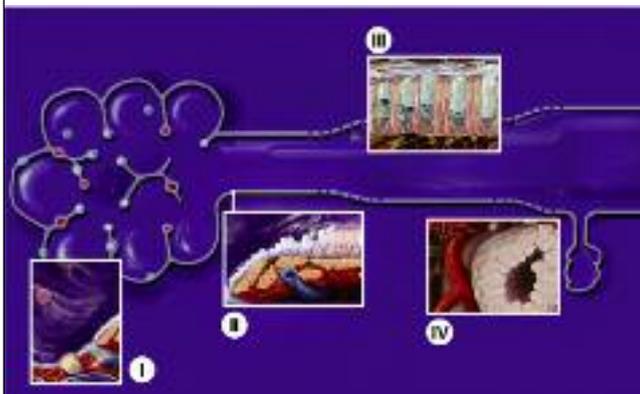
тикующим врачам. Так, например, практикующие специалисты принимают постулат о том, что кашель является «защитным рефлексом», исчезновение которого повлечет серьезные нарушения проходимости воздуха по ДП вследствие скопления слизи и механических препятствий. Однако они всеми доступными способами пытаются его устранить, рассматривая его как грозный симптом продолжения легочного заболевания, исчезновение которого – необходимое условие выздоровления!

Не менее любопытен взгляд на сухой/влажный кашель. Считается, что сухой кашель не сопровождается экспекторацией (откашливанием, выделением) мокроты. Он носит ирритативный, раздражающий характер. Зададимся вопросом: означает ли это, что при таком кашле не происходит гиперсекреция слизи? Это важно, поскольку теоретические представления о воспалении в бронхиальном дереве на деле связаны с гиперсекрецией и скоплением бронхиального секрета. Важно знать: требуется ли подавлять/устранять сухой кашель или, наоборот, стимулировать экспекторацию секрета?

Продуктивным, влажным/мокрым кашель признается при экспекторации (выделении/откашливании) пациентом мокроты, особенно в случае хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Означает ли это, что у всех пациентов с ХОБЛ мы всегда можем ее получить, например для анализа? На практике мы знаем, что это далеко не так! Более того, прекращение экспекторации мокроты или внезапное ее исчезновение у пациентов, ранее ее активно откашливающих, – грозный симптом обострения заболевания!

До сегодняшнего дня многие вопросы стимуляции/подавления продуктивного или непродуктивного кашля, назначения прямых или непрямых муколитиков, длительности такой терапии остаются малопонят-

Рис. 1. Секретция в респираторном тракте. Сурфактант образуется/выделяется в альвеолах (I). Последующие секреторные компоненты трахеобронхиального секрета формируются клетками Клара (II), бокаловидными клетками (III) и перибронхиальными железами (IV). (Адаптировано из H.Wunderer и соавт. [26].)



ными, особенно у пациентов с ХОБЛ. Поиск ответов на эти простые вопросы приводит нас к умозаключению, что нет необходимости разделять кашель на сухой/влажный, поскольку любой сухой кашель становится влажным при изменении уровня мукоцилиарного клиренса – МЦК (мукоцилиарный – «слизисто-клеточный», клиренс – «дренаж»). Важными являются наши правильные представления о патофизиологических механизмах образования и движения трахеобронхиального секрета, влияющих на концепцию терапии и профилактики легочных заболеваний.

Эпителий бронхов: строение и функция

Барьерная функция

Эффективным барьером, препятствующим попаданию в организм возбудителей инфекции, является слизистая оболочка ДП. Она обладает весьма совершенными и сложно организованными механизмами защиты от неблагоприятного внешнего воздействия. Среди этих механизмов ведущими являются МЦК и иммунная защита. Дыхательные рефлексы, такие как кашель, чиханье и сужение бронхов, препятствуют прилипанию слизи и обеспечивают удаление микроорганизмов и инородных частиц с поверхности ДП (рис. 1).

Важным защитным фактором является слизь (флегма), выделяемая бокаловидными клетками и эпителиоцитами. В ее состав входят обладающие антибактериальной активностью лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин группы А.

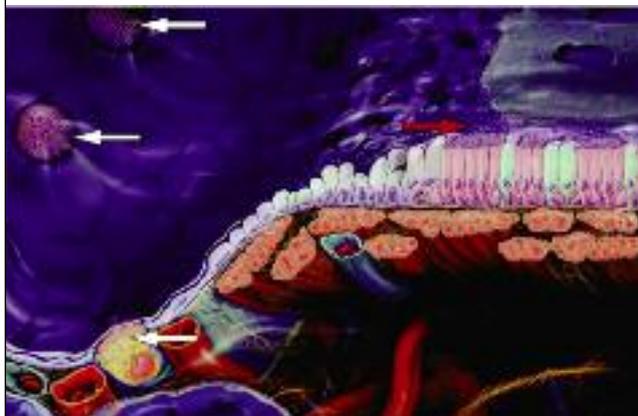
Если возбудитель преодолевает мукоцилиарный барьер, срабатывают неспецифические механизмы защиты ДП – нейтрофилы и макрофаги, специально мигрирующие из кровеносного русла и способные быстро уничтожить патогенные микроорганизмы.

Принято также выделять внешние и внутренние факторы нарушения барьерных функций, способствующие проникновению возбудителя в ДП. К внешним относят разные типы воздушных поллютантов (вредные вещества/газы), высокую влажность, холод. Этим частично объясняется высокая частота острых респираторных вирусных инфекций в холодное время года. Под внутренними факторами понимают поражение слизистой оболочки с частичной/полной утратой ее структуры при часто повторяющихся воспалительных процессах. Так, например, у детей причиной частых респираторных инфекций признается нарушение моторной активности реснитчатого эпителия по причине структурного дефекта слизистой на фоне частых острых бронхитов.

Дренажная функция

Респираторный тракт от кончика носа до мельчайших альвеол покрыт слизистой (мукозной) мембра-

Рис. 2. Движение секрета от альвеол к мелким бронхам. Сформированный в альвеолярных протоках секрет перемещается к терминальной бронхиоле, имеющей эпителиальные структуры. Сурфактант, продуцируемый альвеолоцитами 2-го типа (белые стрелки), перемещается в зону бронхиол. Он вспенивается в переходной зоне в период вентиляции и превращается в «пенный ковер» (красная стрелка), по которому скользит бронхиальный секрет. (Адаптировано из H.Wunderer и соавт. [26].)



ной. Она очищает и увлажняет поступающий воздух (пневму). Каков же состав этой мукозы? Из чего она образуется? Это важные вопросы, поскольку ответы на них открывают возможность влияния на основу МЦК – респираторный секрет. Итак, по порядку. Образование компонентов секрета начинается с продукции легочного сурфактанта альвеолоцитами 2-го порядка (сурфактант – от англ. surface active agent – поверхностно-активное вещество). Он представляет собою смесь поверхностно-активных веществ, выстилающих легочные альвеолы изнутри. Именно легочный сурфактант препятствует спаданию/слипанию стенок альвеол при дыхании за счет снижения поверхностного натяжения пленки тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий. От характера его продукции в альвеолярных протоках и его поверхностно-активных свойств во многом зависит способность альвеол к газообмену, а значит, поддержание легкими своей основной функции – доставки кислорода к тканям (рис. 2).

Далее, в терминальной бронхиоле, находящейся непосредственно между альвеолой и мелким бронхом, в формировании защиты и секрета принимают участие клетки Клара (выпуклые клетки с короткими микроворсинками, описанные Максом Кларом в 1937 г.). Они добавляют в секрет гликозаминогликаны, секреторный белок CCSP (Clara Cell Secretory Protein), цитохром P450 для снижения токсичности и защиты эпителия от вредных веществ, проникающих в легкие при вдохе. Необходимо отметить, что в переходной зоне в момент вдоха и выдоха смесь альвеолярного сурфактанта с секретом клеток Клара вспенивается с образованием мелкопузырчатой структуры, которую мы условно назовем «пенный ковер». Именно он заполняет все промежутки между ворсинками и ресничками, формирует устойчивое покрытие эпителия, по которому в дальнейшем будет скользить флегма (рис. 3).

В зоне мелких бронхов эстафета принимается бокаловидными клетками и перибронхиальными железами (рис. 4).

Важно, что бронхиальная подслизистая железа формирует основной состав трахеобронхиального секрета под названием «респираторные муцины». Респираторные муцины – сложные белки (гликопротеиды) с огромной молекулярной массой (десятки тысяч дальтон), высоким содержанием углеводов (50–80% от массы молекулы), разветвленными олигосахаридными цепочками и большим количеством тандемных повторов. Известно 19 основных генов, отвечающих за синтез муцинов у человека; выделяют MUC1, 2, 3A, 3B, 4, 5A, 5B, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 16, 17, 19 и 20. Восемь из них

Рис. 3. Схема строения слизистой и формирования секрета бокаловидными клетками и бронхиальными железами. Сформированные адгезивные массы (желтые стрелки) собираются в «блинчики/бляшки» на поверхности ресничек, которые колеблются в золь-фазе. Между ресничками присутствует вспененный сурфактант («пенный ковер»), поэтому адгезивный слой/гель-фаза (красные стрелки) скользит в сторону ротовой полости. (Адаптировано из H.Wunderer и соавт. [26].)

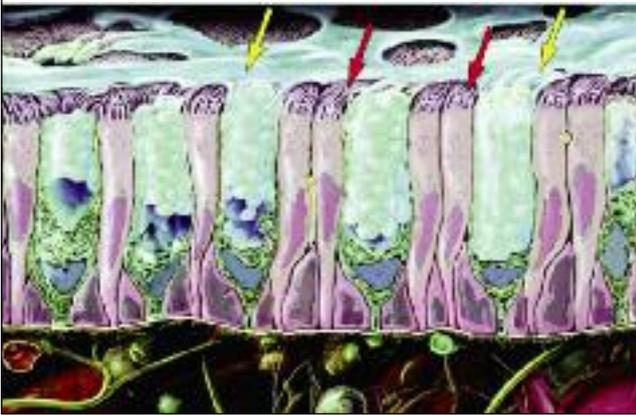


Рис. 4. Схема строения стенки бронха, формирования секрета бокаловидными клетками и бронхиальными железами. Гель-слой имеет высокую вязкость из-за секрета бокаловидных клеток. Иритация усиливает секрецию бокаловидных клеток и повышает вязкость мокроты. Золь-слой имеет низкую вязкость из-за секрета подслизистых бронхиальных желез. Вагусная стимуляция усиливает секрецию только подслизистых желез и уменьшает вязкость мокроты. (Адаптировано из J.Murray [27].)

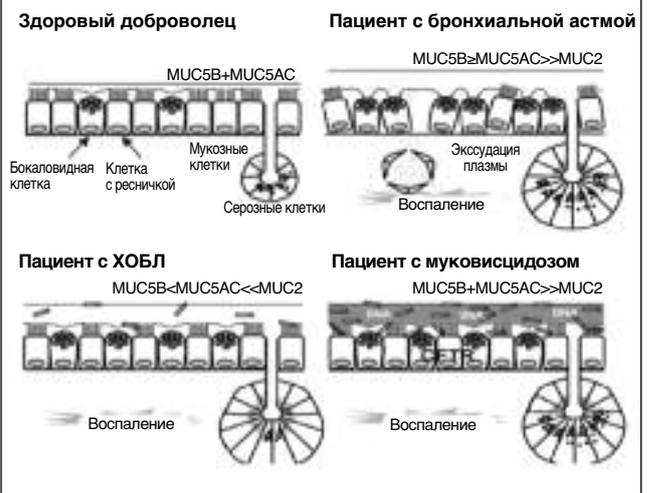


признаются основными респираторными муцинами [28]. Интересно, что состав респираторных муцинов резко изменяется в период болезни. Так, при бронхиальной астме доминирует секреция MUC5B, поэтому мокрота содержит избыток белка и является очень вязкой (рис. 5). Очевидно, что в таком случае используемый муколитик должен хорошо разжижать именно вязкую белковую мокроту.

Необходимо отметить, что существуют серьезные различия между составом нормальной слизи (трахеобронхиальным секретом) и патологической слизью (мокротой). Трахеобронхиальный секрет представляет смесь гидрофильных сиаломуцинов с клеточными элементами (альвеолярные макрофаги и лимфоциты). Она легко вбирает в себя воду и легко разжижается под действием муколитических агентов. В отличие от нормальной слизи мокрота представляет собою экспекторированный секрет трахеобронхиального дерева с примесью слюны и секрета слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух, содержащий гидрофобные фукомуцины. Для ее разжижения требуются агенты, воздействующие на устойчивые к воде фукомуцины.

За исключением альвеолярной части, слизистая представлена двумя строго разделенными зонами с разной реологией (см. рис. 3). Принято выделять серозную золь-фазу с низкой вязкостью и адгезивную

Рис. 5. Различия в формировании муцинов бронхиальными железами. Хорошо видно, что при развитии разных болезненных состояний изменяется состав продуцируемых муцинов. (Адаптировано из J.Murray [27].)



гель-фазу с высокой вязкостью. Большая и протяженная слизистая мембрана играет роль липкой «бумаги для мух», собирая на своей поверхности мелкие частицы и микроорганизмы. Вместе со слизью весь адгезированный материал удаляется при помощи постоянного движения реснитчатого эпителия (cilia – цилия), покрывающего большую часть респираторного тракта. Приблизительно на каждые 5 мкм длины мембраны приходится 200 ресничек диаметром 0,3 мкм. Несколько сотен миллионов ресничек, образующих толстый ковер/барьер, располагаются в золь-фазе. Их кончики выступают в гель-фазу и обеспечивают постоянное однонаправленное движение секрета от мелких бронхов в направлении ротовой полости (рис. 6).

Рассмотрев вкратце строение и функцию основных систем трахеобронхиального клиренса, давайте спросим самих себя: что же нужно для того, чтобы не кашлять? Ответ очевиден: необходим баланс в системе «барьер/защита/секреция/дренаж», когда образующаяся слизь определенной вязкости подвергается эвакуации путем скольжения при достаточной моторной активности реснитчатого эпителия (цилии). Знание структуры и функции бронхиального дерева открывает для нас возможность восстановления дренажной функции, стимуляции МЦК, разжижения мокроты, очищения от слизи, протекции против провоцирующих воспаление агентов.

Именно такие знания, достоверно подтвержденные в ходе рандомизированных клинических исследований, являются основой для создания новой лекарственной парадигмы терапии кашля, названной нами «7+14». Для объяснения нашей концепции потребуется обратиться к современным представлениям о причинах и механизмах острого и хронического кашля.

Кашель: характеристика и клинические особенности

Острый кашель

Наиболее часто острый кашель (длительностью до 3 нед) является одним из основных симптомов простуды и сопровождается заложенностью носа, ринореей, чувством першения в горле. Важным является понимание простуды как болезни. Впервые определение простуды как самостоятельного заболевания было дано Бенджаминном Франклином в 1773 г., оно опубликовано им в работе «Подсказки относительно того, что называется простудой» [2].

Современное определение простуды как «острого инфекционного заболевания, ведущей причиной кото-

Рис. 6. Расположение слоев золь- и гель-фаз: а – на электронограмме; б – на схеме. Гель-фаза локализована на окончаниях ресничек в виде голубых «блинчиков/бляшек» (белая стрелка); рис. а. Сканирующая электронная, ув. 4000. Сурфактант препятствует прилипанию вязкого геля к окончаниям ресничек (рис. б). Хорошо видно расположение микроворсинок (черные стрелки) и ресничек. (Адаптировано из H.Wunderer и соавт. [26].)



рого являются риновирусы или коронавирусы, с обязательным поражением верхних ДП, в том числе носа, горла, придаточных пазух носа, слуховых труб, трахеи, гортани и бронхов» принято в 2006 г. и вошло в анналы известных энциклопедических изданий [3]. Таким образом, простуда, являясь самостоятельной формой болезни, сопровождается першением в горле, продуктивным/непродуктивным кашлем.

Интересно, что за короткий промежуток времени (от 2 до 3 дней) сухой кашель станет влажным при условии, что его причиной не является специальный возбудитель – коклюш *Bordetella pertussis* (открытая в 1906 г. бельгийским ученым Ж.Борде). Такое заболевание носит название «коклюш» и потребует неотложных действий, поскольку непрерывный приступообразный кашель нарушит дыхательную функцию пациента и приведет к летальному исходу. Препаратом выбора для лечения коклюша признаются антибиотики группы макролидов. В остальных случаях через несколько дней пациенты с кашлем начинают отмечать продукцию мокроты, имеющей характер от слизистой до гнойной.

Почему происходит такая метаморфоза? Ответ на вопрос заключен в основных характеристиках воспаления в ДП (гиперсекреция слизи, отек стенки, нарушение дренажа) и сути кашля как рефлекторного выдоха. Чем сильнее протекает воспаление в бронхоальвеолярном дереве, тем быстрее кашель становится продуктивным. На наш взгляд, деление кашля на продуктивный и непродуктивный разумно лишь при хроническом процессе, когда продукция мокроты становится важным критерием предсказания исхода заболевания (например, у пациентов с ХОБЛ). При остром кашле любая его сухая (непродуктивная) форма становится влажной (продуктивной) спустя несколько дней. Это принципиально в плане доктрины лечения непродуктивного острого кашля.

По нашему убеждению, разумного обоснования назначения лекарственных препаратов, прекращающих, подавляющих, ослабляющих защитный механизм кашля при простуде и других состояниях, вызывающих острый кашель, не существует. Наоборот, препятствие нормализации клиренса слизи, «изгнанию» поллютанта, патогенного фактора и/или микробного агента (что происходит при кашле) приведет к нарастанию тяжести заболевания. Разумнее воздействовать на ост-

рый кашель с позиции уменьшения отека и воспаления, регулирования МЦК, формирования защитного барьера. Это неизбежно сделает кашель менее интенсивным и тревожащим пациента, а впоследствии (при компенсации процесса) полностью его устраним.

Дифференциальную диагностику острого кашля необходимо проводить у больных с острым бронхитом, пневмонией, плевритом, острым и/или стенозирующим ларинготрахеитом, дифтерией, токсическим отравлением газами или дымом, инородным телом верхних ДП. Выбор тактики лекарственной терапии острого кашля зависит от точного установления этиологического фактора и патогенетического механизма основного заболевания.

Хронический кашель

Хроническим называется кашель длительностью более 8 нед. Такое жесткое деление на границе 8 нед является на практике условным, то есть острый и хронический кашель могут сочетаться и/или перекрещиваться во времени. Например, развившийся при простуде кашель (первоначально острый) в ряде случаев может продолжаться более 3 нед по причине воспаления с гиперреактивностью бронхов. Он будет впоследствии расцениваться как хронический. С другой стороны, кашель у больных хроническим бронхитом в период обострения заболевания при правильном лечении существует короткое время (менее 3 нед), хотя и повторяется неоднократно в течение года. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения хронический бронхит – заболевание, ведущим клиническим признаком которого является продуктивный кашель, наблюдаемый суммарно 3 мес и более в течение 1 года на протяжении 2 последовательных лет и более при исключении известных заболеваний сердечно-сосудистой или бронхолегочной системы [4]. Вот почему ряд авторов предлагают дополнительно выделять затяжной кашель продолжительностью 3–8 нед, а хроническим считать кашель строго более 8 нед. На практике такое деление позволяет выстраивать более эффективную лекарственную терапию.

В подавляющем большинстве случаев хронический кашель продуктивный. Такой кашель сопровождается экспекторацией (выделением) мокроты – откашливанием избытка бронхиальной слизи, гноя, продуктов тканевого распада. Эффективность экспекторации мокроты зави-

сит от разных причин: фазы течения заболевания (пневмония, бронхит, бронхиальная астма), локализации процесса (паренхима легкого, бронх, плевра), реологии и вязкости слизи. Важно знать, что в ряде случаев продуктивный кашель оказывается неэффективным (не выполняющим дренажную функцию) и ошибочно расценивается специалистами как сухой.

Причинами являются:

1. Слабый кашлевой рефлекс:
 - недостаточная моторика бронхов и недостаточная «подача» мокроты в зону кашлевого рефлекса;
 - снижение возбудимости кашлевого центра, что зависит от возраста (новорожденные, дети, пожилые), интоксикации (гиперкапния, токсическое угнетение центральной нервной системы при инфекциях), состояния сна (наркоз, глубокий сон), местной анестезии (ментол), дегенерации нервных окончаний (хроническое воспаление).
2. Большая вязкость мокроты.
3. Слабая воздушная струя во время кашлевого толчка:
 - ригидность грудной клетки;
 - малая податливость легких;
 - нарушения бронхиальной проходимости.
4. Недостаточная глубина дыхания (продвижение секрета в бронхах пропорционально глубине дыхания).

Необходимо помнить, что в некоторых клинических ситуациях (при переломе ребер, других травматических повреждениях грудной клетки, после перенесенных хирургических вмешательств на органах грудной клетки и брюшной полости) больные произвольно противятся кашлю, поскольку это вызывает у них острую боль.

Существующая концепция терапии хронического кашля в основном построена на разжижении слизи и не учитывает необходимости восстановления прочих условий для экспекторации мокроты.

Предлагаемая нами концепция «7+14» базируется на принципе «чистые легкие не болеют». Такой лозунг хотя и обладает некоторой пафосностью, но полностью отражает смысл и дух такой терапии. Мы убеждены, что при лечении хронического кашля необходимо учитывать природу и особенности базового заболевания, устранять причины мукоцилиарной неэффективности хронического кашля.

Клиническая парадигма терапии кашля «7+14»

Особая роль в терапии острого и хронического кашля отводится препаратам группы мукокинетиков, активно влияющих на базовые механизмы физиологической продукции и транспорта бронхиальной слизи. Группа разнородна, многообразна по своим механизмам действия, имеет сложное классификационное деление. Часто практикующему врачу затруднительно принять аргументированное решение при выборе препарата, особенно зная правило: *nihil aequo sanitate impedit, quam remediorum crebra mutatio* (ничто так не мешает здоровью, как частая смена лекарств). К сожалению, существующая на сегодняшний день практика терапии кашля длительностью более 3 нед включает смену 3 или более лекарственных препаратов разных групп.

Понимая особенности и руководствуясь знанием о достоверных механизмах острого и хронического кашля, полученных в ходе рандомизированных клинических исследований, мы постарались ответить на важный клинический вопрос: каково оно – современное лекарство от кашля? Совершенно очевидно, что это должен быть муколитик, обладающий выраженным клиническим действием, воздействующий на основные звенья нарушения МЦК в бронхоальвеолярном дереве, универсальный для взрослых и детей, эффектив-

ный при острой и хронической патологии, разнообразный в своих формах доставки.

В контексте сказанного особый интерес вызвал у нас амброксол – восьмой метаболит бромгексина с выраженным стимулирующим влиянием на МЦК и вновь открытыми уникальными свойствами в ходе современных клинических исследований. Как было показано, он обладает выраженным муколитическим и секретомоторным действием [5], восстанавливает физиологические механизмы очистки ДП, способствует предотвращению «прилипания» вязкого секрета, снижает сопротивление ДП и способствует бронхоальвеолярной аэрации [6]. Благодаря своим протективным механизмам амброксол в состоянии восстановить и улучшить защиту легких от инфекции (воздействие на легочный сурфактант) [7]. Амброксол оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие [8, 9], которое полезно для уравнивания воспалительных реакций, облегчения симптомов кашля и простуды. Он обладает местным обезболивающим действием [10], что делает его эффективным в терапии острой неосложненной боли в горле.

Отдельно необходимо остановиться на свойствах амброксола, доказанных в ходе масштабных рандомизированных клинических исследований с позиции надлежащей клинической практики. Доказана его высокая эффективность при респираторных заболеваниях с гиперсекрецией мокроты (ХОБЛ) [11] и обострении хронического бронхита [12–14]. Высокая клиническая эффективность амброксола установлена у пациентов с муковисцидозом [15, 16], в терапии новорожденных с респираторным дистресс-синдромом [17, 18]. Уникальные механизмы действия амброксола нашли свое подтверждение в лечении пациентов с бронхиальной астмой [19], предупреждении бронхолегочных осложнений после торакальных операций [20], лечении легочных альвеолярных протеинозов [21], терапии ряда острых заболеваний верхних и нижних ДП [22].

Принимая во внимание доказанные свойства амброксола и руководствуясь новыми представлениями о современных задачах терапии острых и хронических заболеваний ДП, сопровождающихся гиперсекрецией слизи, мы сформулировали оригинальную клиническую парадигму терапии острого и хронического кашля: 7 дней ингаляционной терапии + 7 дней пероральной терапии высокими дозами + 7 дней пероральной терапии средними дозами, или амброксол «7+14».

Каковы же основные принципы терапии амброксомом «7+7+7»?

1. Во-первых, показанием являются острые и хронические заболевания ДП с выделением вязкой мокроты: острый и хронический бронхит, пневмония, ХОБЛ, бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты, бронхоэктатическая болезнь. Мы убеждены, что все пациенты с любыми проявлениями острого или хронического кашля, даже если кашель относится к категории малопродуктивного и/или неэффективного (так называемого сухого) должны подвергаться терапии современным муколитиком. При таком клиническом подходе необходим лекарственный препарат с максимальной быстротой действия, широким «окном доз», разнообразием способов доставки. На сегодняшний день амброксол полностью отвечает таким требованиям: имеет высокую быстроту действия, широкое клиническое применение, производится в разных видах, включая растворы, сиропы, таблетки, капсулы и медленно высвобождающиеся оральные формы.

Интерес представляет теплый раствор амброксола (температура 36,6–37,0°C) для ингаляции через небулайзер, действующий непосредственно в ДП. Необходимо отметить, что муколитический эффект такой ингаляционной формы развивается немедленно и макси-

мально выражен в первые 7 дней терапии. Причиной тому является как химическая структура вещества, так и технология доставки лекарства посредством небулайзера. Именно небулайзер позволяет создавать высокую респирабельную фракцию – частицы с аэродинамическим диаметром 0,5–5,0 мкм, легко проникающие в средние и нижние отделы бронхиального дерева. Важно, что раствор для ингаляций через небулайзер разрешен к применению в широком диапазоне доз во всех возрастных группах, начиная с новорожденных.

2. Во-вторых, имеющиеся доказательства оригинальных свойств препарата убеждают нас в возможности эффективного воздействия на другие патогенетические звенья продуктивного и малопродуктивного кашля. Комплексность воздействия амброксола позволяет быстро купировать кашель, воспаление и отек благодаря мощному муколитическому и секретомоторному эффекту [5], антиоксидантному [8, 9] и местному анестезирующему действию [10]. Кроме того, уникальную способность амброксола повышать концентрацию антибиотика в легочной ткани при их совместном назначении [23] выгодно использовать в случаях острого или хронического кашля, осложненного бактериальной флорой.

Можно аргументированно говорить о том, что ингаляционная небулайзерная терапия средними терапевтическими дозами амброксола в течение 7 дней эффективно решает задачи лекарственной терапии острого кашля.

3. В-третьих, нами установлен факт необходимости изменения характера муколитической терапии начиная с 7-го дня. На практике он выражается в «привычной» смене муколитика, который, по мнению практикующего специалиста, «отработал» свое время. Вопрос

в том, сможет ли другой муколитик удовлетворить ожидания врача? Каковы эти ожидания? Ответом на поставленный вопрос служит клиническая реальность изменения целей и задач муколитической терапии на рубеже 7-го дня. Очевидным становится необходимость протективного (защитного) действия, стимуляции сурфактанта и дренажа. Такие свойства считаются доказанными у взрослых для таблетированных форм амброксола (120–150 мг/сут). Такой подход нашел клиническое подтверждение в ходе мультицентрового клинического исследования АМЕТИСТ, изучавшего влияние муколитика на количество и тяжесть обострений у пациентов с ХОБЛ [25]. Было показано, что таблетированная форма амброксола, назначаемая в дозе 120 мг/сут длительностью более 6 мес, достоверно снижала частоту обострений и необходимость госпитализаций больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, что достоверно свидетельствовало о защитном действии [24, 25]. Аналогичный эффект был достоверно установлен в другом исследовании у пациентов с обострением хронического бронхита при назначении дозы амброксола 120 мг/сут до 21-го дня терапии [14].

Принимая во внимание безопасность, возможность широкого варьирования доз, защитные и противовоспалительные свойства амброксола, мы рекомендуем терапию амброксолом:

- 1) 7 дней ингаляционной терапии через небулайзер теплым раствором (2–3 мл) 2–3 раза в день;
- 2) 7 дней таблетированной терапии высокими дозами (120–150 мг/сут) с целью создания оптимальных условий восстановления дренажной функции легких;
- 3) 7 дней таблетированной терапии средними дозами (90 мг/сут) для создания дополнительного протек-

тивного эффекта и воздействия на систему сурфактанта.

Это полностью согласуется с правилом «чистые легкие не болеют» и доктриной о том, что современный муколитик должен «разжижать, очищать, защищать». Поскольку минимальная длительность протективной терапии амброксолом составляет 7 дней, это стало частью предлагаемой современной клинической парадигмы терапии кашля амброксолом «7+14».

Заключение

Кашель, особенно долгий и мучительный, нарушающий качество жизни, – самая частая причина обращения к врачу. Острый кашель, сопровождающий респираторные инфекции, способен разрешаться самостоятельно, но чаще требует лекарственной терапии. Хронический кашель является серьезным симптомом легочного заболевания, требующего эффективной медикаментозной терапии.

По нашему мнению, клиническая парадигма лекарственной терапии кашля амброксолом «7+14» основывается на современном знании особенностей легочного заболевания, фармакокинетики лекарственного препарата, выборе оптимального способа ингаляционной доставки вещества, полученных в ходе рандомизированных клинических исследований. Предлагаемая нами клиническая лекарственная парадигма является теоретически сбалансированной и практически осуществимой, что позволяет практикующему врачу достигнуть высокой результативности лекарственной терапии легочных заболеваний, сопровождающихся кашлем, экспекторацией вязкой мокроты, нарушениями физиологических механизмов транспорта трахеобронхиального секрета.

Конфликт интересов. Данная информация представлена ООО «Берингер Ингельхайм» в качестве профессиональной информационной поддержки медицинским работникам. Точки зрения, изложенные в данной публикации, отражают опыт и мнение авторов и могут не совпадать с позицией ООО «Берингер Ингельхайм» или его подразделений. При назначении любого из упомянутых препаратов следует руководствоваться полными инструкциями по применению от компании-производителя данных лекарственных средств.

Литература/References

1. Кун Т. Структура научных революций. М.: Прогресс, 1977; с. 69–71. / Kun T. *Struktura naučnykh revolutsii*. M.: Progress, 1977; s. 69–71. [in Russian]

Сведения об авторах

Бабак Сергей Львович – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: sergbabak@mail.ru

Горбунова Марина Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: mgorb@mail.ru

Маливин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: maliavin@mail.ru

2. *The writings of Benjamin Franklin. Collected and edited with a life and introduction by Albert Henry.* London: Macmillan & Co., LTD., 1906. Vol. VI: 1773–1776; p. 676.
3. Davidson T, Odle TG. Common Cold. *The Gale Encyclopaedia of Medicine*. Vol. 2. Detroit: Gale, 2006; p. 955–9.
4. Revision of the International Classification of Diseases (ICD). World Health Organization. Retrieved 29 October 2010.
5. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007; 52 (9): 1176–97.
6. Wirtz HR. Effekt von Ambroxol auf die Surfactantsekretion und synthese von isolierten, alveolaren Typ II-Zellen. *Pneumologie* 2000; 54: 278–83.
7. Oliveri D et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: Long-term multicentre trial. *Respiration* 1987; 51 (Suppl): 42–51.
8. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998; 92: 609–23.
9. Nowak D et al. Antioxidant properties of ambroxol. *Free Rad Biol Med* 1994; 16: 517–22.
10. 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.
11. Pauwels RA et al. GOLD scientific committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated. 2009; p. 1–55.
12. Alcozer G et al. An open, long-term, multicenter study in 5635 patients. Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol (mucosoltvan retard). *Respiration* 1989; 55 (Suppl): 84–96.
13. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271–3.
14. Ekberg-Jansson A et al. Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *BMJ* 2001; 322: 1259–61.
15. Rajten F et al. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 374–7.
16. Caramina G et al. The management of cystic fibrosis with carbocysteine lysine salt: single blind comparative study with ambroxol hydrochloride. *J Int Med Res* 1995; 23: 284–93.
17. Luerti M et al. An alternative to steroids for prevention of respiratory distress syndrome (RDS): Multicenter controlled study to compare ambroxol and betamethasone. *J Perinat Med* 1987; 15: 227–38.
18. Wauer RR et al. Randomized double blind trial of ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 357–63.
19. Siergiejko Z, Obrzut D, Rogalewska A. Value of ambroxol in treatment of bronchial asthma and spastic bronchitis. *Pol Tyg Lek* 1991; 46: 424–7.
20. Fegiz G et al. Prevention by ambroxol of broncho-pulmonary complications after upper abdominal surgery: double blind Italian multicenter clinical study versus placebo. *Lung* 1991; 169: 69–76.
21. Hasbizume T et al. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Intern Med* 2002; 41: 1175–8.
22. Szmaja Z et al. Use of mucolytic preparations (Mucosoltvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II. *Otolaryngol Pol* 1997; 5: 480–6.
23. Perez-Neria J et al. Ambroxol-amoxiciline fixed combination vs. amoxiciline in acute infectious respiratory conditions – comparative study of antibiotic levels in bronchial mucus and blood. *Compend Invest Clin Lat Am* 1992; 12: 5–10.
24. Beeb KM et al. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res* 2008; 13: 557–62.
25. Malerba M et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 27–34.
26. Wunderer H et al. The cleaning system of the airways. *Sonderdruckaus Med Monatsschr Pharm* 2009; 32: 42–7.
27. Murray JF. *The Normal Lung: The Basis for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disease*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986; p. 23–82.
28. Davies JR et al. Respiratory tract mucins: structure and expression patterns. *Novartis Found Symp* 2002; 248: 76–88.