

Б.В. Норейко, д.м.н., профессор, кафедра фізіотрії і пульмонології, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Клинические аспекты применения муколитиков при заболеваниях дыхательной системы

Особое место в лечении хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) занимают препараты, стимулирующие образование мокроты, и лекарственные вещества муколитического действия, уменьшающие вязкость бронхиальной слизи и нормализующие ее реологические свойства, что и создает оптимальные условия для работы мукоцилиарного аппарата.

Давно известны отхаркивающие свойства отваров и настоев, приготовленных из травы термопсиса, корня алтея, солодки и ряда лекарственных форм, в состав которых входят указанные растительные компоненты (грудной сбор № 1, № 2 и № 3, грудной эликсир и др.). Механизм действия этих препаратов основан на увеличении бронхиальной секреции в результате усиления вагусной стимуляции секреторной функции бронхиальных желез, преимущественно продуцирующих слизь. Возбуждение парасимпатических нейронов под влиянием отхаркивающих средств сопровождается одновременно повышением тонуса гладкой мускулатуры и спазмом бронхов. Б.Е. Вотчал [1] отметил, что заполнение просвета дыхательных путей большим количеством слизи на фоне бронхоспазма создает эффект закупоренной бутылки, способствуя переходу хронического обструктивного бронхита в бронхопневмонию.

История применения муколитиков

Представителем муколитиков является ацетилцистеин — производное цистеина. Под влиянием ацетилцистеина происходит расщепление дисульфидных связей гликопротеинов бронхиальной слизи, в результате чего снижается вязкость мокроты, повышается эффективность мукоцилиарного клиренса бронхов. Препарат показан при ХОЗЛ с наличием вязкой, густой и трудноотделяемой мокроты преимущественно гнойного характера. В случае применения ацетилцистеина при отсутствии прямых показаний и курсом свыше 5-10 дней может наблюдаться разрушение поверхностного слоя (мембраны) слизистой оболочки (геля), что уменьшает ее барьерные свойства и способствует обезвоживанию стенок бронхов с развитием атрофических процессов в них. При совместном назначении с антибиотиками ацетилцистеин может снижать их эффективность.

Длительный прием препарата сопровождается уменьшением продукции лизоцима и

секреторного иммуноглобулина А, что снижает эффективность местного иммунитета [2]. Примерно в 30% назначение ацетилцистеина больным с наличием бронхообструктивного синдрома сопровождается усилением бронхоспазма [3].

Одним из основных патогенетических механизмов развития ХОЗЛ является нарушение равновесия между протеазной и антипротеазной системами в легких в сторону относительного и/или абсолютного преобладания деструктивного потенциала нейтрофильных протеаз [4]. Кроме того, за короткий период применения протеолитических ферментов зарегистрировано значительное количество осложнений, преимущественно анафилактических реакций, развивающихся вследствие незавершенного протеолиза белковых структур с образованием соединений, обладающих антигенными свойствами. Все это обусловило отказ от применения протеолитических ферментов, широко использовавшихся в 1970-е годы.

С 1963 г. до начала 1980-х годов наиболее применяемым секретолитиком был бромгексина гидрохлорид. Однако низкая концентрация препарата в ткани легких и короткий период полувыведения (около 1 ч) обусловили необходимость поиска новых лекарственных молекул: в 1980 г. арсенал врача пополнился препаратом амброксола гидрохлорид.

Амброксол: спектр действия и преимущества применения

Амброксол обладает муколитическими свойствами, активизирует работу мукоцилиарного аппарата и способствует отхождению мокроты. Спектр действий амброксола включает снижение вязкости мокроты, уменьшение ее адгезии к стенкам бронхов и повышение местного иммунитета за счет увеличения выработки сурфактанта и активации системы альвеолярных макрофагов. При комбинированном применении с антибиотиками амброксол в 2 раза увеличивает их биодоступность.

Под влиянием препарата повышается эффективность мукоцилиарного клиренса, что является следствием нормализации реологических свойств жидкого слоя (золя) слизистой оболочки бронхов в результате избирательной стимуляции функции серозных желез бронхиальных стенок. Важным свойством амброксола является его способность блокировать фосфолипазу А2, обеспечивая протективный эффект, что способствует нормализации функционального состояния респираторной системы в целом.

Благодаря разнонаправленному действию амброксола его применение в лечении больных ХОЗЛ в промышленных регионах характеризуется высокой эффективностью [5]. Ухудшение экологической ситуации в регионах с высокой концентрацией промышленных объектов, загрязняющих атмосферу выбросами производственных отходов, оказывает негативное влияние на состояние здоровья населения [6]. Только в Донецкой области выброс в атмосферу ежегодно составляет более 2 млн тонн промышленных поллютантов, содержащих множество токсических летучих соединений. Легкие — единственный орган, в котором внутренняя среда организма — кровь капиллярного звена малого круга кровообращения — наиболее тесно контактирует с атмосферным воздухом, поэтому загрязнение атмосферы промышленными отходами является фактором риска развития патологии дыхательной системы.

Альвеолярная мембрана — самая большая по площади (до 60 м²) и наиболее тонкая (от 0,5 до 1 мкм) биологическая мембрана организма. Она состоит из альвеолоцитов I и II типа и покрыта сурфактантом. Являясь противоионотическим фактором, сурфактант участвует в регуляции воздухообмена в легких, препятствует обезвоживанию альвеолярного эпителия и стенок сосудов малого круга кровообращения, способствуя газообмену. В результате метаболизма арахидоновой кислоты, входящей в состав сурфактанта, образуется два каскада медиаторов гиперчувствительности замедленного типа — лейкотриенов и простагландинов, — детерминирующих всю дальнейшую программу иммунной защиты легких [7].

Данные собственных наблюдений (Б.В. Норейко, С.Б. Норейко) свидетельствуют о том, что особенностью патогенеза



Б.В. Норейко

ХОЗЛ у больных, проживающих в промышленных регионах, является развитие недостаточности системы сурфактанта. Признаками недостаточности системы сурфактанта при ХОЗЛ является экспираторный коллапс терминальных бронхиол и синдром гиперинфляции, ведущие к развитию необратимой эмфиземы легких и хронического легочного сердца.

Одним из методов профилактики и лечения указанных осложнений ХОЗЛ является длительное применение муколитиков, в частности амброксола [4]. Главная мишень воздействия амброксола — альвеолоциты II типа, основной функцией которых является секреция сурфактанта. Амброксол катализирует процессы синтеза и выделения сурфактанта.

Сырьем для синтеза сурфактанта альвеолоцитами II типа является плазма крови. Если в условиях химиотерапии в крови содержится весь набор противотуберкулезных препаратов (ПТП), они, автоматически включаясь в состав сурфактанта, оказывают более выраженное и продолжительное действие на очаги туберкулезной инфекции. Туберкулезный процесс поражает респираторный отдел легких, представленный альвеолярной мембраной. Если в состав липидной фракции сурфактанта вошли ПТП, то избирательность действия ПТП значительно повышается.

Внутренний слой сурфактанта, обращенный к капиллярам малого круга кровообращения, гидрофильный, благодаря чему осуществляется функция газообмена. Наружный слой, обращенный в полость альвеол, является гидрофобным и препятствует дегидратации альвеолярной стенки. Кроме того, слой сурфактанта защищает альвеолярную стенку от переохлаждения, обеспечивает барьерные и иммунные функции. Гидрофильный слой, который обращен к капиллярам малого круга кровообращения, контактирует с жидкими средами организма и тесно с ними взаимодействует.

Особенности состава сурфактанта и высокое содержание в нем полиненасыщенных жирных кислот, способных принимать участие в свободнорадикальном расщеплении липидов, обеспечивают широкий спектр функций: противоокислительное действие, способность поглощать кислород и препятствовать дегидратации стенки.

Антиоксидантные свойства альвеолярной стенки предположительно зависят от интенсивности капиллярного кровотока в системе МКК. При нарушении гемодинамики в МКК у больных ХОЗЛ, эмфиземой легких, при пневмосклерозе и диссеминированных формах туберкулеза антиоксидантные свойства стенок альвеол снижаются, они подвергаются повреждающему действию активных форм кислорода, образующихся в процессе неконтролируемой активации ПОЛ. Развивается недостаточность системы сурфактанта, одним из методов коррекции которой является применение амброксола гидрохлорида (Лазолван®, «Берингер Ингельхайм»).

Прежде чем попасть в альвеолы, вдыхаемый воздух проходит верхние дыхательные

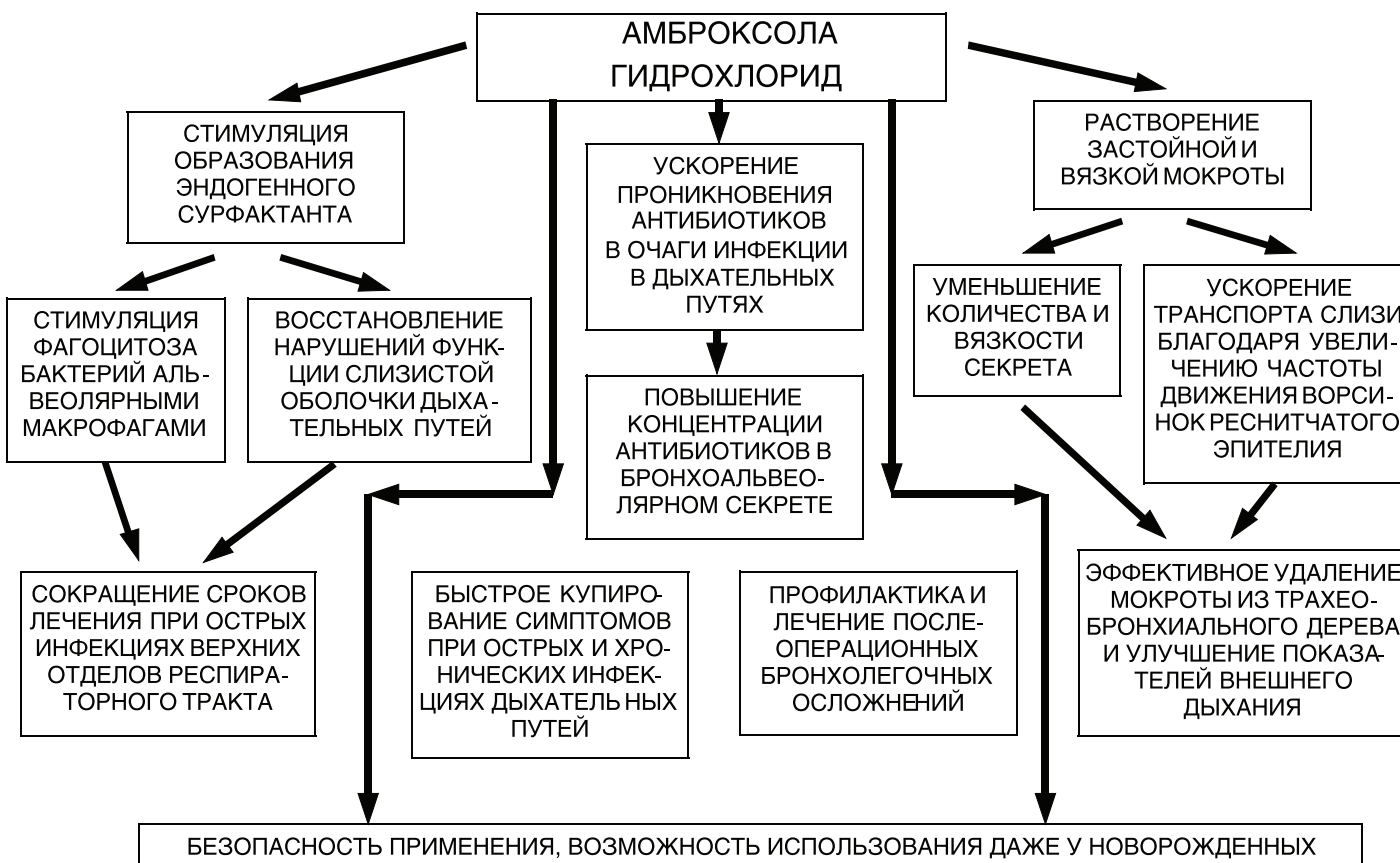


Рисунок. Механизмы лечебного действия амброксола гидрохлорида

пути и бронхи, где осуществляется процесс его кондиционирования и мукоцилиарный клиренс. Мукоцилиарный аппарат, обеспечивающий эти процессы, состоит из реснитчатых и бокаловидных клеток, выделяющих бронхиальный секрет. Таким образом, состояние респираторного отдела легких во многом зависит от морфофункционального состояния бронхов.

Доказано, что даже у здоровых людей с неповрежденными бронхами альвеолы недостаточно защищены от легко проникающих в них газообразных веществ, твердых частиц производственной пыли диаметром до 1 мкм и вирусов. Состояние альвеолярного гомеостаза находится в прямой зависимости от функционального состояния мукоцилиарного аппарата и экологической ситуации. Воздействие негативных факторов значимо повышает риск развития патологии дыхательной системы, например у людей, находящихся в постоянном контакте с промышленными аэрозолями, часто развивается атрофический бронхит.

Эффективность лечения бронхолегочных заболеваний бактериальной природы значительно повышается при сочетании антибактериальной терапии с амброксолом (по 30 мг амброксола 3 раза в день в течение 2-3 нед). При необходимости проведения длительных курсов лечения больных ХОЗЛ и туберкулезом целесообразно использовать Лазолван® ретард с содержанием 75 мг амброксола в 1 капсуле. При использовании амброксола наблюдается увеличение синтеза эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа, что приводит к нормализации продукции и транспорта бронхоальвеолярного секрета [10, 11]. Клиническими исследованиями [12] было доказано, что применение препарата Лазолван® способствует повышению концентрации антибиотиков в бронхоальвеолярном секрете и очагах воспаления в легких [12-14], увеличению скорости пассивной диффузии антибиотиков из плазмы крови в легочную ткань [15]. Механизмы лечебного действия Лазолвана представлены на рисунке.

Результаты двойных слепых исследований свидетельствуют, что сочетанное применение Лазолвана с амоксициллином, эритромицином и цефалоспорином в комплексной терапии ХОЗЛ приводит к увеличению концентрации антибактериальных препаратов в бронхоальвеолярном секрете [14].

При применении препарата Лазолван® и антибиотиков в лечении пневмонии бактериальной природы наблюдалась более быстрая положительная динамика клинико-рентгенологических признаков заболевания по сравнению с таковой в группе антибактериальной терапии.

В многоцентровом украинском исследовании (1996) доказаны высокая эффективность и безопасность препарата Лазолван® в таблетированной форме при лечении больных с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания [16].

Данные, отражающие эффективность применения макролида азитромицина в сочетании с амброксолом у пациентов с внегоспитальной пневмонией и обострением хронического бронхита, были представлены на VI Международной конференции по применению антибиотиков у больных в 2002 г. [17]. Сочетанное применение антибиотиков с амброксолом повышает эффективность антибактериальной терапии и у больных с инфекциями нижних дыхательных путей [18].

При проведении антибактериальной терапии внебольничной пневмонии рекомендуется внутривенное введение амброксола по 15 мг 2 мл. Такая схема применения эффективна и при проведении ступенчатой антибактериальной терапии внебольничных пневмоний [19].

Рекомендации по применению препарата Лазолван® приведены в соответствии с приказами МЗ Украины «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» от 19.03.2007 г. № 128 и «Про стандарти

надання профпатологічної допомоги в амбулаторно-поліклінічних закладах України» от 10.01.2000 г. № 7 [20, 21].

Литература

1. Вотчал Б.Е. Бронхиты // Тер. архив. — 1973. — № 3. — С. 100-108.
2. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения / Н.А. Коровина и др. // Пособие для врачей. — 2002. — М. — 40 с.
3. Самсыгина Г.А. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия / Г.А. Самсыгина, О.В. Зайцева // Пособие для врачей. — 1999. — М. — 36 с.
4. Нореико Б.В. Заболевания бронхолегочной системы (диагностика и лечение) / Б.В. Нореико, С.Б. Нореико. — Д.: «КИТИС», 2000. — 102 с.
5. Notter R.H. Lung surfactants. Basic science and clinical applications. — New York, Marcol Dekker Inc. — 464 p.
6. Шарфутдинова Н.Х. Пенсионеры и причины смерти в зависимости от мест проживания и прежнего места жительства // Медицина труда и промышленная экология. — 1995. — № 12. — С. 11-13.
7. Нореико Б.В. Лейкотриены и легкие / Б.В. Нореико и соавт. // Фармация. — 1989. — № 4. — С. 73-81.

8. Morgenroth K. The surfactant system of the lungs. Morphology and clinical significance/Konrad Morgenroth. — Walter de Gruyter, Berlin-New York, 1988. — 110 p.
9. Нореико Б.В. Иммунологические аспекты фтизиатрии. — Севастополь: «ВЕБЕР», 2003. — 231 с.
10. Cunningham F.M. et al. Effect of Ambroxol on mucociliary transport in the guinea pig // Br. J. Pharmacol. — 1983. — № 80 (Suppl). — P. 693.
11. Eckert H., Lux M., Lachmann B. The role of alveolar macrophages in surfactant turnover. An experimental study with metabolite VIII of bromhexine (ambroxol) // Lung. — 1983. — № 161. — P. 213-218.
12. Neria J.P. Response to the combination of ambroxol/amoxicillin versus amoxicillin alone in patients with acute respiratory infection. Comparative study of antibiotic levels in bronchial mucus and plasma / J.P. Neria, E.G. Rubi // Compend. Invest. Clin. Lat. Am. — 1992. — № 12 (1). — P. 5-10.
13. Bonnetti P. Ambroxol plus amoxicillin versus amoxicillin alone in various respiratory tract infections / P. Bonnetti // Investig. Medica Internacional. — 1993. — № 20. — P. 99-103.
14. Franchini F. et al. Effect of a mucolytic agent on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory disease // Current Therapeutic Research. — 1988. — Vol. 43, № 4. — P. 734-742.

15. Spatola J. et al. Influence of Ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin // Arznein. Forsch. Drug. Res. — 1987. — № 37 (11). — P. 967-968.
16. Ломоносов С.П. Результаты многоцентрового исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Лазолван у больных острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания в Украине / С.П. Ломоносов, Д.Ю. Бутилин // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 4. — С. 37-40.
17. Barsic B. Azytrommycin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: a meta-analysis In: IC-MASKO 6. Program and abstracts. — 2002, — 23-25 Jan., Bologna, Italy. — P. 189.
18. Сочетанное применение антибиотиков с амброксолом / С.С. Симонов, С.Н. Прокопчук, С.П. Ломоносов // Клини. антибиотикотер. — 2003. — № 1. — С. 30-33.
19. Юдина Л.В. Применение амброксола при инфекциях нижних дыхательных путей // Здоров'я України. — 2006. — № 17. — С. 3-4.
20. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія»: Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128. — 146 с.
21. «Про стандарти надання профпатологічної допомоги в амбулаторно-поліклінічних закладах України»: Наказ МОЗ України від 10.01.2000 р. № 7. — 21 с.

37

Лазолван®

Підвищує концентрацію антибіотиків у бронхіальному секреті¹

- Зменшує кашель за рахунок стимуляції ціліарної активності та не викликає звикання
- Посилює синтез легеневого сурфактанта
- Має протівірусну активність²
- Знижує кількість вільної рідини в легеневій тканині

www.lasolvane.ua

Прочитайте уважно інструкцію для медичного застосування препарату перед тим, як розпочати застосування препарату! Зберігати у місці недоступному для дітей.
 Реєстраційні посвідчення МОЗ України: UA/3430/01/02, UA/3430/03/01 від 22.10.2008, UA/3430/01/01 від 01.08.2005, UA/3430/02/01 від 22.01.2007, UA/3430/04/01 від 27.11.2008.

1. Maske, Kuczyk, Piotr Kuna Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. Part II. Mucolytics in use, treatment and their antioxidant properties. Pol. Merk. Lec. 2002, XII, 69: 248-249.
 2. Yang, D.F., Yao, M., Ouchi Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels Eur Resp J 002:19:952-958

Lazolvane 002-2H20009