

Роль современных муколитиков в лечении инфекций нижних дыхательных путей

Бронхиальное дерево выстилается слизистой оболочкой, в которой различают несколько слоев: эпителиальный, базальную мембрану и собственный слой (подслизистая, или подэпителиальная, соединительная ткань). Все они играют важную роль в очистке бронхиального дерева от посторонних частиц, вирусов, микробов.

Мукоцилиарный транспорт в норме и при патологии

Эпителиальный слой бронхиального дерева покрыт многослойным мерцательным эпителием, реснички которого совершают до 15 колебательных движений в секунду. Основная функция мерцательного эпителия — мукоцилиарный транспорт (очищение дыхательного тракта от загрязнений, которые удаляются слизистым покровом, имеющим толщину около 5 микрон). Для правильного функционирования этого механизма требуются:

- нормальная функциональная активность ресничек;
- соответствующий состав жидкости, в которой они движутся;
- слизистый покров соответствующей толщины и вязкости.

Среди цилиарных клеток рассеяны бокаловидные, секреторные клетки. Слизистые железы встречаются на всем протяжении от трахеи до мельчайших бронхов и особенно многочисленны в бронхах среднего калибра. Слизистый секрет дыхательных путей покрывает бронхиальное дерево на всем протяжении — от полости носа до терминальных бронхиол. Ему присущи следующие свойства:

- феномен водонепроницаемости, который уменьшает потерю жидкости в дыхательном тракте;
- создание физиологического барьера между вдыхаемыми раздражающими агентами и клетками слизистой оболочки;
- образование слизистого покрова, который благодаря действию мерцательного эпителия перемещает вверх прилипшие частицы (пыль, вирусы, микробы и т. п.) и выводит их из дыхательного тракта;
- антиинфекционное действие в отношении вдыхаемых патогенных агентов.

Одно из обязательных условий нормального функционирования бронхиального дерева — образование бронхиального секрета, который является естественным защитным механизмом, обеспечивающим увлажнение, согревание воздуха, эвакуацию инородных частиц, бактерий и вирусов из бронхов и легких. За сутки организм здорового человека вырабатывает в среднем 50–80 мл бронхиального секрета, который выделяется в ротовую полость и рефлекторно проглатывается, не вызывая кашля. При этом скорость выведения трахеобронхиальной слизи из нижних дыхательных путей зависит не только от функциональной активности мерцательного эпителия крупных бронхов и трахеи, перистальтических движений мелких бронхов, но и от реологических свойств самого секрета. Все эти механизмы самоочищения легких и бронхов формируют мукоцилиарный клиренс. Нормальный трахеобронхиальный секрет содержит 95% воды и электролитов, от 3 до 4% белка и 1% липидов [1].

В ответ на воздействие повреждающих факторов инфекционной и неинфекционной природы организм реагирует развитием воспалительной реакции слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, сопровождающейся гиперсекрецией слизи. Изменяется и состав трахеобронхиального секрета: уменьшается содержание воды и повышается концентрация муцинов (нейтральных и кислых гликопротеинов), что приводит к увеличению вязкости мокроты. Отмечено, что чем выше вязкость слизи, тем ниже скорость ее продвижения по респираторному тракту. Любое воспаление в дыхательных путях сопровождается гипертрофией,

гиперплазией и гиперфункцией железистых клеток с усилением секреции слизи и изменением состава секрета, что приводит к повышенной вязкости, замедлению продвижения бронхиального секрета способствуют фиксации, колонизации и более глубокому проникновению микроорганизмов в слизистую оболочку бронхов. Продукты жизнедеятельности микроорганизмов, в свою очередь, оказывают повреждающее действие на реснитчатый эпителий, что приводит к усугублению воспалительного процесса и нарастанию бронхиальной обструкции. Изменение состава слизи сопровождается снижением бактерицидных свойств бронхиального секрета за счет уменьшения концентрации секреторного иммуноглобулина А. В результате инфекционные агенты и их токсины оказывают неблагоприятное воздействие на слизистые дыхательных путей. В этих условиях реснитчатый эпителий не в состоянии обеспечить мукоцилиарный транспорт должным образом. Длительная гиперфункция приводит к истощению мукоцилиарного аппарата, дистрофии и атрофии эпителия. Увеличение слизиобразования сопровождается также снижением антибактериальной и противовирусной активности слизи за счет уменьшения в ней концентрации IgA, интерферона, лактоферрина и лизоцима.

Скопление секрета приводит к снижению дренажной функции бронхов, нарушению мукоцилиарного клиренса и реакции местного иммунитета.

Избыток слизи делает невозможным функционирование ресничек, которые не способны двигаться в большом количестве слизи. В результате этих изменений кашель становится непродуктивным и перестает выполнять защитные функции. Следовательно, нарушение дренажной функции бронхиального дерева может привести не только к вентиляционным нарушениям, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей с высоким риском развития затяжного течения воспалительного процесса и способствовать его хронизации. В таких случаях в составе комплексной терапии инфекций нижних дыхательных путей назначают лекарственные препараты, улучшающие реологические свойства мокроты и облегчающие ее отхождение.

Ряд факторов отрицательно сказывается на мукоцилиарном транспорте. Существует много доказательств того, что курение негативно влияет на деятельность цилиарного аппарата мукоцилиарного транспорта. По некоторым данным, реснички у курильщиков короче, чем у некурящих лиц. Алкоголь значительно уменьшает скорость мукоцилиарного транспорта; вирус гриппа вызывает разрушение клеток мерцательного эпителия; некоторые лекарственные вещества отрицательно воздействуют на функцию мерцательного эпителия [2]. В участках угнетения мерцательной активности движение слизи замедляется, последняя задерживается в различных участках дыхательных путей, что затрудняет вентиляцию легких. При воспалительных заболеваниях бронхов избыточное выделение слизи и образование экссудата затрудняют альвеолярную вентиляцию. Слизистый экссудат вместе со слизистым эпителием и микроорганизмами, проникающими в дыхательные пути, образует мокроту, которая раздражает чувствительные окончания в слизистой оболочке

бронхов и вызывает кашлевой рефлекс. Это защитный механизм, физиологическая роль которого состоит в очищении дыхательных путей от инородных веществ, попавших извне (инфекционного и неинфекционного генеза) или образованных эндогенно. Однако защитную функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах мокроты. Вязкая мокрота плохо смещается из дистальных отделов воздухоносных путей, может фиксироваться на слизистой бронхов, и требуются значительные усилия или многократный кашель для ее отделения. Следует учитывать, что кашлевые рецепторы преимущественно локализованы в трахее и крупных бронхах. В дистальных отделах бронхиального дерева кашлевых рецепторов нет, следовательно, даже при наличии мокроты в бронхах малого калибра кашель не возникает. Часть мокроты эвакуируется из дыхательных путей, не вызывая кашля, — за счет эскалаторной функции мерцательного эпителия. Известно, что функция мерцательного эпителия нарушается при ряде вирусных инфекций, хронических воспалительных процессах, воздействии различных токсических веществ и дыма, которые обычно являются причиной хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких.

Восстановление нормального мукоцилиарного клиренса является одной из важных задач при лечении инфекционных заболеваний дыхательных путей.

Муколитическая терапия

Основной целью муколитической терапии является обеспечение дренажной функции бронхов за счет разжижения и облегчения выделения мокроты и улучшения вентиляции легких. В настоящее время препараты, применяемые для удаления мокроты, делят на две основные группы: секретомоторные (стимулирующие отхаркивание) и муколитические (разжижающие бронхиальный секрет).

Секретомоторные препараты усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних отделов дыхательных путей в верхние и ее выведению. Этот эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты. Однако муколитическое и отхаркивающее действие вышеуказанных групп препаратов недостаточно, и поиск новых эффективных средств, улучшающих отхождение мокроты, привел к созданию нового класса препаратов — муколитиков (секретолитиков).

Определенным прорывом в разработке препаратов, влияющих на вязкость мокроты и обладающих мощным отхаркивающим действием, было создание синтетических муколитиков (ацетилцистеина, карбоцистеина, бромгексина, амброксола). Механизм действия муколитиков основан на удалении бронхиального секрета из дыхательных путей за счет снижения его вязкости и увеличения мукоцилиарного транспорта. Отхаркивающие препараты усиливают секрецию слизи за счет рефлекторного раздражения желез слизистой бронхов. Несмотря на принадлежность к одному классу лекарственных средств, муколитические препараты различаются по механизму действия. Так, ацетилцистеин способствует разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов



Л.В. Юдина

мокроты. Бромгексин в печени подвергается деметилированию и окислению, часть метаболитов (амброксол) сохраняет активность. Амброксол по своим физико-химическим действиям близок к бромгексину, но отличается отсутствием метильной группы при атоме азота в боковой цепи и наличием гидроксильной группы в параположении гексильного ядра. Таким образом, именно амброксол является активным метаболитом и действующим началом бромгексина.

Препарат Лазолван® компании Boehringer Ingelheim является первым отхаркивающим средством на основе субстанции амброксола. В основе эффективности препарата лежат несколько механизмов действия.

Преимущества амброксола

Амброксол (Лазолван®) по своему фармакологическому действию является муколитическим препаратом с выраженным отхаркивающим эффектом. Он разжижает мокроту за счет стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, нормализуя соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты; стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты; стимулирует образование сурфактанта, что также нормализует реологические показатели мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Лазолван® непосредственно стимулирует движение ресничек и препятствует их слипанию, способствуя эвакуации мокроты. Препарат имеет незначительное противокашлевое действие, что играет важную роль при лечении целого ряда патологий, когда нежелательно стимулировать кашлевой рефлекс. От других муколитиков, в том числе растительного происхождения, Лазолван® отличается тем, что является единственным селективным стимулятором выработки сурфактанта.

Для нормального функционирования дыхательной системы необходимо, чтобы альвеолы находились в открытом (не спавшемся) состоянии. Это достигается с помощью поверхностно-активного вещества (сурфактанта). Сурфактант представляет собой поверхностно-активное вещество, покрывающее альвеолы изнутри и улучшающее эластические свойства легких. Благодаря легочному сурфактанту поверхностное натяжение стенки альвеол уменьшается при уменьшении легочной поверхности (выдох) и возрастает с ее увеличением (вдох). Это стабилизирует альвеолярные пространства путем уравнения давления внутри них при расправлении и сокращении и путем равномерного распределения давления между альвеолами различного размера. В отсутствие сурфактанта альвеолы спадаются, и для их расправления требуется огромная сила. Кроме того поверхностно-активное вещество помогает осмотическим силам альвеолярно-капиллярной мембраны и препятствует проникновению жидкости со стенок альвеол в их

просвет. Будучи одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов, оболочка их и помогая альвеолярным макрофагам уничтожать бактериальных агентов. Он участвует в обеспечении транспорта чужеродных частиц из альвеол в бронхи, где начинается мукоцилиарный транспорт, улучшает скольжение бронхолегочного секрета по эпителию слизистой оболочки бронхов [3, 4]. Поэтому для достижения оптимального эффекта при лечении инфекций дыхательных путей необходимо добиваться восстановления сурфактантной системы.

В настоящее время доказано, что именно амброксол (Лазолван®) способен стимулировать выработку эндогенного сурфактанта, поверхностно-активного вещества липидо-белково-мукополисахаридной природы, синтезируемого в альвеолярных клетках.

Лазолван® обладает следующими свойствами [5]:

- разжижает застойную вязкую мокроту, уменьшает количество и вязкость секрета;
- ускоряет транспорт слизи благодаря увеличению частоты движений ресничек мерцательного эпителия;
- повышает проникновение антибиотиков в очаги инфекции в верхних дыхательных путях;
- стимулирует образование эндогенного сурфактанта;
- предупреждает обострения хронических заболеваний легких;
- обладает профилактическим действием в отношении развития бронхолегочных заболеваний при оперативных вмешательствах на органах грудной клетки и верхних отделах желудочно-кишечного тракта.

Преимуществами муколитика нового поколения Лазолвана перед другими препаратами являются:

- безопасность (используется в неонатологии и у беременных);
- отсутствие провоцирующего действия в отношении бронхоспазма;
- снижение гиперреактивности бронхов;
- улучшение показателей функции внешнего дыхания;
- уменьшение гипоксемии у больных с бронхообструкцией;
- иммуномодулирующее действие, реализуемое за счет активации тканевых макрофагов и повышения продукции секреторного IgA (усиление местного иммунитета);
- угнетение продукции медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли);
- противоотечное действие;
- хорошая сочетаемость с антибиотиками.

По данным ежеквартально издаваемого международного справочника IMS DATA, при остром и хроническом бронхите в фазе обострения муколитики в 80% случаев назначают совместно с антибиотиками. Сочетанное назначение препарата Лазолван® с антибиотиками приводит к повышению активности последних и более выраженному клиническому эффекту при острых и хронических респираторных инфекциях как у взрослых, так и у детей. Эффективность сочетанной терапии (антибиотик плюс амброксол) была показана в плацебо контролируемых исследованиях у пациентов с обострением хронического бронхита. При этом было обнаружено, что сочетанная терапия приводит к статистически достоверному повышению в бронхиальном секрете концентрации антибиотиков группы β-лактамов и макролидов, уменьшению выраженности кашля и улучшению отхождения мокроты по сравнению с пациентами, принимавшими только антибиотики. Применение Лазолвана совместно с антибиотиками (ампициллином, эритромицином, доксициклином, цефуроксимом) у больных пневмонией привело к нормализации рентгенологической картины в сопоставляемые сроки у 79% пациентов по сравнению с 53% пациентов, получающих только антибиотики [6].

Обобщая результаты клинических испытаний по комбинированному применению

β-лактамов и макролидных антибиотиков с амброксолом, исследователи сделали вывод о том, что использование такого сочетания препаратов приводит к повышению эффективности антибактериальной терапии пневмонии и обострений хронического бронхита как у взрослых, так и у детей. В заключение следует отметить, что сочетание антибиотиков с амброксолом не приводит к повышению частоты развития побочных эффектов, поскольку концентрация антибактериальных препаратов повышается только в очаге инфекции, но не в плазме крови.

Лазолван® выпускается не только в таблетках, но и в сиропе, не содержащем спирта и сахара, поэтому может применяться во всех возрастных группах – от детей до лиц преклонного возраста, а также у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

В отличие от многих других препаратов Лазолван® является одновременно

и муколитиком, и мукорегулятором. В первом случае он разжижает густой вязкий секрет, который свойствен острой респираторной инфекции, осложнениям гриппа или обострению хронического бронхита. Как мукорегулятор, Лазолван® стимулирует секреторные клетки бронхов и тем самым способствует выработке секрета нормального состава. Кроме того, препарат улучшает движение этого секрета, то есть активирует реснички мерцательного эпителия.

Таким образом, муколитическая терапия – важная составляющая комплексного лечения различных бронхолегочных заболеваний. Одним из представителей класса муколитиков является препарат Лазолван®, применение которого можно рекомендовать в различных ситуациях: при непродуктивном кашле, наличии густой вязкой мокроты, а также при продуктивном кашле для восстановления мукоцилиарного клиренса и облегчения отхождения

мокроты. Являясь эффективным муколитическим и мукорегулирующим средством с выраженным отхаркивающим действием, Лазолван® рекомендуется для лечения детей, подростков и взрослых пациентов с острыми и хроническими заболеваниями легких.

Литература

1. Орлов А.В., Гембицкая Т.Е. Бронхиальный секрет: образование, выведение, изменение под влиянием лекарств / Аллергология, 1999; 4: 37-42.
2. Крофтон Дж., Дуглас А. Заболевания органов дыхания. – 1974. – 728 с.
3. Зайцева О.В. Муколитическая терапия в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей / Consilium medicum. Педиатрия. 2002. Т. 5. № 10.
4. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия: Пособие для врачей. – М., 1999.
5. Чучалин А.Г., Княжеская Н.П., Кравченко Н.Ю. Место муколитического препарата Амброксол (Лазолван) в клинической практике / РМЖ, 2006, 3-6.
6. Симонов С.С. <http://www.health-ua.org/article/health/92.html/>



Лазолван®

Підвищує концентрацію антибіотиків у бронхіальному секреті¹

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

www.lasolvan.ua

Прочитайте уважно інструкцію для медичного застосування препарату перед тим, як розпочати застосування препарату! Зберігати у місці недоступному для дітей.
Регістраційні 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. Maciej, Kuczyński, Piotr Kuna Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. Part II. Mucolytics in use, treatment and their antioxidant properties. Pol. Merk. Lecz., 2002, XII, 69, 248-249.
2. Yang, D.F., Yao, M., Ohuchi M. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. Eur Resp J 00219-952-958.

Boehringer Ingelheim