

А.П. Викторов, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии с лабораторией функциональной диагностики ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

Бронхолитин: итоги трех десятилетий медицинского применения

Современный арсенал лекарственных средств (ЛС), который используется в фармакотерапии при патологии органов дыхания, а также других патологических состояний, связанных с нарушением функции дыхательной системы, насчитывает почти 20 классов фармакологических препаратов (АТС, 2009).

Среди них особое место занимают противокашлевые ЛС. Эти препараты предназначены для этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения бронхообструктивных заболеваний дыхательных путей (бронхиальная астма, хроническое обструктивное заболевание легких и др.), которые развиваются вследствие перманентного воспаления бронхов и сопровождаются обратимой или стойкой бронхообструкцией. Одним из симптомов указанных заболеваний является разный по своим проявлениям кашель, причины которого неоднозначны.

Кашель — сложный рефлекторный акт, который возникает как защитная реакция, направленная на удаление из дыхательных путей трахеобронхиального секрета и (или) инородных тел в результате раздражения рефлексогенных зон. Наиболее чувствительные рефлексогенные зоны располагаются в местах ветвления бронхов, в области бифуркации трахеи и в межчерпаловидном пространстве гортани (Василенко В.Х., 1982). Нельзя забывать и о рефлексогенных зонах плевры, слизистой оболочки полости носа, зева, диафрагмы, перикарда, пищевода, желудка и т.д.

Детальная характеристика симптома кашля (частота, интенсивность, тембр, периодичность, болезненность, продуктивность, характер мокроты, время появления и его продолжительность (например, по продолжительности выделяют эпизодический, приступообразный и постоянный кашель, по характеру — продуктивный и непродуктивный, по течению — острый и хронический) и др.) наряду с уточнением анамнеза и адекватной оценкой результатов клинического обследования позволяют установить правильный диагноз и назначить адекватную терапию (Захарова И.Н. и соавт., 2004). При этом в качестве симптоматического лечения нередко используют препараты, влияющие на частоту, интенсивность и характер кашля (Замотаев И.П., 1983; Делягин В.М., Быстрова Н.Ю., 1999). В зависимости от особенностей фармакодинамики среди них выделяют противокашлевые, муколитические и отхаркивающие лекарственные средства.

Рациональная противокашлевая фармакотерапия должна учитывать причины кашля и механизм его развития, однако ее нельзя сводить к простому подавлению кашлевого рефлекса. Следует помнить, что кашель эффективен только при определенных реологических свойствах мокроты. Например, влажный кашель при бронхите способствует выведению слизи и эффективному очищению дыхательных путей. При продуктивном кашле с вязкой и трудно отделяемой мокротой необходимо использовать муколитики (ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол), улучшающие отделение мокроты. Эти препараты разжижают бронхиальный секрет за счет изменения структуры слизи. В случае выделения скудной мокроты показано применение отхаркивающих средств (на основе алтея, солодки, термописа, терпингидрата, йодида калия или глицерина), действие которых основывается на снижении вязкости бронхиального секрета за счет стимуляции секреции слизистых желез бронхов и увеличения объема мокроты.

Непродуктивный кашель теряет свое физиологическое значение. Сухой навязчивый и мучительный кашель, нарушающий сон и снижающий качество жизни больного, обязательно требует симптоматического лечения. Чаще всего такой малопродуктивный кашель наблюдается в начале острого трахеита, ларингита, бронхита и пневмонии, а также при поражении плевры. Надсадный кашель за счет резкого повышения внутригрудного давления способен приводить к различным осложнениям — формированию паховых и диафрагмальных грыж, нарушению церебрального кровотока и обморочным состояниям, нарушениям сердечного ритма, недержанию

мочи, кала, разрыву эмфизематозных участков легких (булл) с развитием спонтанно пневмоторакса и т.д.

С целью симптоматического лечения непродуктивного кашля назначаются противокашлевые ЛС, которые обладают способностью угнетать кашлевой рефлекс. Среди них выделяют: собственно противокашлевые средства центрального и периферического действия; препараты с опосредованным противокашлевым эффектом (противовоспалительные, бронхорасширяющие, противоотечные и др.); комбинированные препараты, обладающие как центральным, так и периферическим механизмами противокашлевого действия.

В связи с вышеизложенным можно утверждать, что противокашлевая фармакотерапия занимает важное место в лечении основного заболевания респираторного тракта и является одним из главных направлений в симптоматической терапии этих патологических состояний.

Противокашлевые ЛС — это препараты, угнетающие кашлевой рефлекс. Данный эффект может быть достигнут за счет снижения чувствительности рецепторов эфферентных окончаний блуждающего нерва, представленных в органах дыхания, или в результате угнетения кашлевого центра продолговатого мозга.

Показаниями к применению противокашлевых ЛС являются те клинические состояния, при которых отмечается сухой частый кашель, приводящий к рвоте, нарушению сна и аппетита («мучительный», «истошающий» кашель).

Поэтому при гриппе, остром ларингите, трахеите, бронхите и других заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся «истошающим» непродуктивным кашлем, применение противокашлевых препаратов может быть признано целесообразным. Частый болезненный кашель при сухом плеврите также является показанием для их назначения (Захарова И.Н. и соавт., 2004).

Таким образом, противокашлевые препараты подразделяются на три группы:

- центрального действия;
- периферического действия;
- препараты, обладающие как центральным, так и периферическим механизмами противокашлевого действия.

Противокашлевые средства центрального действия оказывают прямое угнетающее влияние на кашлевой центр продолговатого мозга, кроме того, обладают анальгетическим эффектом. К ним относятся наркотические (морфин, этилморфин гидрохлорид, кодеин и другие опиаты) и ненаркотические ЛС (глицин, преноксидин, окселадин, бутамират). Последние препараты назначаются чаще, так как у них отсутствуют такие нежелательные побочные реакции (ПР), как привыкание, угнетение дыхания, замедление моторики кишечника.

Противокашлевые средства периферического действия (например, преноксидин гидрохлорид) угнетают чувствительность рецепторов нервных окончаний — блуждающего нерва в слизистой оболочке дыхательных путей, то есть блокируют периферическое (афферентное) звено кашлевого рефлекса. Периферические противокашлевые препараты снижают активность периферических кашлевых рецепторов слизистой оболочки верхних дыхательных

путей за счет ее смягчения и обволакивания. К ним относятся также ментол, растительные экстракты и масла. Эффект препаратов, обладающих как центральным, так и периферическим механизмом противокашлевого действия (например, типепидин), связан преимущественно с угнетением рецепторов дыхательных путей и в меньшей мере с угнетающим влиянием на кашлевой центр. В настоящее время широкое применение получили многокомпонентные противокашлевые препараты, оказывающие комплексное супрессивное воздействие на кашлевой рефлекс.

Есть еще одна группа препаратов, облегчающих отхождение мокроты. Это регидраторы слизистого секрета. Они увеличивают водный компонент мокроты, тем самым разжижая ее. Примерами этой группы служат щелочные минеральные воды, натрия гидрокарбонат, натрия бензоат (Окозов А.Н., 2004).

Комбинированные противокашлевые ЛС нередко включают препарат центрального действия, сосудосуживающее, а иногда бронхолитическое средство. Нередко в их состав включают антигистаминные, отхаркивающие и/или антипиретические средства.

Уже около 30 лет в медицинской практике одним из известных представителей комбинированных противокашлевых ЛС является Бронхолитин (Sopharma, Болгария). Он содержит широко применяемые при лечении многих заболеваний органов дыхания активные компоненты: глицина гидробромид — эффективное противокашлевое ненаркотическое средство центрального действия (алкалоид из растения мачок желтый) избирательно угнетает кашлевой центр продолговатого мозга, в отличие от наркотических анальгетиков не вызывает при этом угнетения дыхательного центра, привыкания и лекарственной зависимости, не оказывает тормозящего влияния на моторику кишечника, а также снижает реактивность бронхов и уменьшает бронхоспазм. С наличием глицина в составе Бронхолитина связывают также высокий уровень комплаентности пациентов (Schuster C.R. et al., 1982; Gastpar H. et al., 1984; Ruhle K. H. et al., 1984; Morice A.N. et al., 2002). Эфедрина гидрохлорид (0,1 г) — адреномиметик непрямого действия, который благодаря усилению выделения адренергического медиатора норадреналина и препятствованию его обратного захвата окончаниями адренергических нервов стимулирует α - и β -адренорецепторы (особенно β_2 -адренергические рецепторы гладкой мускулатуры бронхов), приводя к дилатации последних. Эфедрин повышает возбудимость дыхательного центра. Он является также деконгестантом — его противоотечное действие обусловлено стимуляцией α_1 -рецепторов сосудов слизистой оболочки дыхательных путей.

Эта рациональная комбинация обеспечивает одновременно противокашлевой, бронхорасширяющий и противоотечный (деконгестивный) эффекты при различных респираторных заболеваниях (фарингит, ларингит, трахеит); при патологии бронхолегочной системы (бронхит, пневмония, плеврит, обструктивные заболевания легких, коклюш); при заболеваниях околоносовых пазух, сердца, органов лимфатической системы; при опухоли средостения, при возникновении ПР ряда ЛС



А.П. Викторов

(ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы); при воздействии токсических веществ; при вдыхании раздражающих веществ и аспирации дыхательных путей.

Как вспомогательный компонент в состав Бронхолитина входит масло базилика, придающее препарату специфический приятный вкус (Орлов В.В., 2007). В фитотерапии базилик известен как возбуждающее средство при угнетении ЦНС, ослаблении функции дыхания и нарушениях кровообращения, а также как общетонизирующее средство при астении (Соколов С.Я., 2000). Его действие сходно с таковым глицина и заключается в угнетении кашлевого рефлекса, умеренном бронхолитическом и седативном эффекте. Масло базилика также обладает противовоспалительным, антисептическим и секретолитическим действием («Софарма», 2002; Мазуренко О., 2006; Прозорова В.К., 2007).

Антимикробная активность базилика выявлена в отношении широкого спектра грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, дрожжей и плесневых грибов, в том числе *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* (Lopez P. et al., 2005), *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridians*, *Staphylococcus albus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* (Ahonkha I. et al., 2009). Отмечен противовирусный эффект базилика в отношении вируса простого герпеса и аденовируса (Chiang L.C. et al., 2005). Противовоспалительный эффект компоненты базилика оказывают за счет блокады циклооксигеназного и липооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты (Singh S., 1999). Базилик также является модулятором гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа (Mediratta P.K. et al., 2002).

По совокупности все входящие в Бронхолитин компоненты способствуют подавлению кашлевого рефлекса без угнетения дыхания, уменьшению бронхоспазма и бронхиальной секреции, оказывают секретолитическое, спазмолитическое, противоотечное и антисептическое действие. Применение Бронхолитина оправдано лишь при отсутствии выраженных изменений слизистой оболочки нижних отделов бронхиального дерева, поскольку входящий в состав препарата эфедрин «подсушивает» слизистую оболочку бронхов и несколько повышает вязкость бронхиального секрета.

Терапевтическая эффективность как отдельных компонентов препарата Бронхолитин, так и их комбинации доказана многолетним клиническим опытом их применения в комплексной терапии острых и хронических бронхитов, бронхиальной астмы и коклюша. Проведенные еще в 80-90-е гг. прошлого века клинические исследования применения комбинации препарата в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и взрослых показали хорошее терапевтическое действие Бронхолитина при минимальном проявлении ПР.

Бронхолитин оказался высокоэффективным комбинированным ЛС, предназначенным для симптоматического лечения кашля при острых и хронических респираторных заболеваниях в качестве составляющей комплексной терапии. На этом основании несколько десятилетий тому было

сделано заключение о высокой эффективности и безопасности препарата в качестве противокашлевого средства при его медицинском применении у пациентов разного возраста (детей, взрослых, пациентов пожилого и старческого возраста). Вместе с тем Бронхолитин, как и многие другие препараты, может вызывать ПР, по своим проявлениям являющийся суммарным итогом осложнений фармакотерапии, характерных для каждого из компонентов, входящих в этот комбинированный препарат.

Данные о ПР при медицинском применении эфедрина хорошо известны. После его использования наиболее часто регистрируются следующие ПР: тахикардия, возбуждение, беспокойство и бессонница, реже отмечаются тремор, сухость во рту, нарушение циркуляции в конечностях, гипертензия и аритмии.

При применении эфедрина проявляются ПР со стороны сердечно-сосудистой системы, которые сводятся к вазоконстрикции, в то время как глауцин способен оказывать гипотензивное действие, что позволяет при его применении в данной комбинации избежать изменений артериального давления (АД). Эфедрин может повысить артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией или вызвать сердечную аритмию у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Стимулирующее воздействие эфедрина на ЦНС является причиной бессонницы у некоторых из пациентов. На фоне его применения возможно развитие толерантности и кумулятивные реакции не отмечаются. Эфедрин также вызывает задержку мочи у больных с гипертрофией предстательной железы, причем у пожилых пациентов угроза задержки мочи повышается.

Эфедрин включен в WADA Prohibited List с 2007 г. в раздел «Вещества и методы, запрещенные во время состязаний». Применение эфедрина запрещено, когда его концентрация в моче превышает 10 мкг/мл. Прием Бронхолитина во время или незадолго до состязаний может вызвать положительные допинг-пробы у спортсменов.

Комбинированный лекарственный препарат Бронхолитин при клинических испытаниях и за весь период медицинского применения показал хорошую переносимость и отсутствие значительных ПР во всех возрастных группах пациентов. Его применение в качестве противокашлевого средства оценивается как достаточно безопасное в амбулаторных и стационарных условиях лечения пациентов.

При передозировке препарата наблюдаются проявления токсичности с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота и рвота, дискомфорт и потеря аппетита. Имеются жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы или проявления со стороны ЦНС — головокружение, тремор конечностей или судороги. Мочевыделение затрудняется в связи с выраженным действием эфедрина. В таких случаях требуется промывание желудка и симптоматическое лечение для удаления индуцированных токсических проявлений со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы.

В случаях передозировки эфедринсодержащих продуктов отмечаются психотические реакции, бред и галлюцинации, кардиоваскулярные осложнения — артериальный

тромбоз, инфаркт миокарда, инсульт или миокардит. В мировой практике известны случаи с фатальным исходом.

Существенное значение при реализации фармакотерапевтической активности как монопрепаратов, так и их комбинаций (в одной лекарственной форме) и в уменьшении риска возникновения нежелательных ПР имеет учет последствий взаимодействия с другими препаратами, одновременно назначаемыми в комплексной терапии различных заболеваний.

Как указывалось выше, по своим фармакологическим свойствам глауцин и эфедрин (биологически активные вещества, содержащиеся в нем) за счет антагонизма уравнивают целый ряд своих ведущих фармакодинамических эффектов, однако взаимодействие препарата Бронхолитин с другими ЛС может иметь свою специфику, способную модифицировать желаемый позитивный фармакотерапевтический эффект (табл.).

Так, по данным фармацевтической компании Sopharma (Болгария), только в период с 2004 г. по июнь 2008 г. в Болгарии и за рубежом продано 45 669 338 упаковок препарата Бронхолитин. Поскольку по показаниям и дозовому режиму (в соответствии с инструкцией для медицинского применения) препарат необходимо принимать 5-7 дней (15-30 мл сиропа в день), это приблизительно две упаковки препарата, то количество пациентов составило 22 млн. По данным компании, спонтанных сообщений регуляторных органов других стран, специализированных регистров, партнеров, в течение данного промежутка времени сведения о зарегистрированных случаях ПР не поступали. В администрацию Sopharma поступило лишь одно спонтанное сообщение о передозировке препарата из России. В нем указывалось на то, что после однократного перорального приема 20 мл Бронхолитина у женщины в возрасте 85 лет появились жалобы на тошноту, анорексию, головокружение, то есть типичные симптомы, описанные в разделе «Передозировка» инструкции для медицинского применения. Прекращение приема Бронхолитина привело к нормализации состояния пациентки без последующих осложнений.

Вместе с тем ожидаемые ПР при медицинском применении Бронхолитина являлись основанием для определения противопоказаний к применению препарата и ситуацией риска при его назначении: связанные с гипертензией и другими тягелю протекающими расстройствами со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, сердечная аритмия, ишемическая болезнь сердца и острый инфаркт миокарда или послеинфарктные состояния), что может быть обусловлено действием входящего в его состав эфедрина.

Из-за наличия в его составе этого адrenomиметика Бронхолитин противопоказан детям в возрасте до 3 лет, а также во время беременности, кормящим грудью матерям. Кроме того, есть экспериментальные данные о влиянии глауцина на генные протеины (индуцирует конформационные изменения), а также о цитотоксичности по отношению к HeLa-клеткам in vitro (Lukacin R. et al., 2005).

В Украине Бронхолитин широко известен с начала 90-х годов прошлого столетия. Врачами только поликлинических учреждений в 1998-2009 гг. этот препарат

был назначен более 12 млн амбулаторных пациентов разных возрастных групп. По объему розничной реализации в 2005-2009 гг. лидировали густонаселенные регионы Украины: г. Киев, Донецкая, Днепропетровская, Львовская и Харьковская области, АР Крым — соответственно 12,8%, 9,97%, 7,99%, 7,09%, 6,59%, что в общем составляло более 3 млн пациентов. Анализ данных о зарегистрированных в Украине ПР при медицинском применении препарата Бронхолитин свидетельствует о их невысокой частоте: за период последних 5 лет (2004-2010 гг.) — 18 случаев.

По гендерным особенностям разница в частоте ПР у мужчин и женщин во всех возрастных категориях не отмечалась. У детей они были отмечены в 6 случаях (1/3 от всех ПР). Среди системных ПР доминировали аллергические проявления — 11 случаев (63,3%), вторую позицию занимали сердечно-сосудистые проявления — 3 случая (16,8%), осложнения фармакотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы составляли, соответственно, 4 случая.

Необходимо отметить, что отягощенный аллергический анамнез у пациентов встречался в 5,5% случаев. Большинство упомянутых ПР относились к предвиденным нетяжелым (68,8%) или тяжелым (22,2%) проявлениям, которые произошли без последствий и в 16,3% не требовали отмены препарата или коррекции дозового режима, а в 83,7% случаев приводили к отмене ЛС, при этом в 55,5% случаев требовалось назначение дополнительной фармакотерапии с целью устранения проявлений осложнений, которые возникали при медицинском применении данного ЛС.

Анализ соотношения случаев ПР и объема реализации препарата Бронхолитин за указанное время в соответствии с критериями ВОЗ свидетельствует, что данное ЛС является достаточно безопасным при медицинском применении, а клиническая

практика его использования в Украине свидетельствует об эффективности препарата.

Таким образом, несмотря на многолетнюю историю медицинского применения, Бронхолитин остается по-прежнему востребованным, эффективным и достаточно безопасным ЛС. Назначение препарата оказалось оправданным при патологических процессах, протекающих с воспалением, повышенной бронхиальной реактивностью и/или бронхоспазмом. Бронхолитин показан в комплексной терапии заболеваний дыхательной системы, которые сопровождаются сухим непродуктивным кашлем: острый и хронический бронхит, трахеобронхит, бронхиальная астма, пневмония, бронхоэктазы. При применении 3 раза в сутки препарат надежно подавляет кашель, возникающий в различных рецепторных зонах бронхолегочной системы.

Позитивной особенностью препарата является его хорошая переносимость больными и полная совместимость с антибактериальными, противоаллергическими, жаропонижающими средствами, витаминами, иммунокорректорами, что обеспечивает эффективность терапии указанных заболеваний.

Преимуществом Бронхолитина для применения в педиатрической практике является удобная лекарственная форма — сироп с приятным вкусом.

Препарат могут также применять водители транспортных средств и лица, чья работа требует повышенной скорости психических и физических реакций.

Завершая настоящий обзор, следует отметить, что известные клиничко-фармакологические свойства препарата Бронхолитин, позволяют утверждать, что его рациональное применение в рамках установленных показаний и доз может активно служить повышению эффективности и безопасности лечения основного заболевания пациентов с учетом критерия польза/риск.

3

Таблица. Основные взаимодействия препарата Бронхолитин с другими ЛС	
Группы ЛС	Результат взаимодействия
Антигипертензивные средства	Усиление гипотензивного действия
Ингибиторы MAO	Риск развития аритмий, повышение АД и/или гипертермия
ЛС, возбуждающие ЦНС	Усиление возбуждающего действия
ЛС, угнетающие ЦНС	Ослабление угнетающего действия
β-Адреноблокаторы	Уменьшение прессорного эффекта
Кардиоселективные β ₁ -адреноблокаторы	Устранение адренолитического влияния на сердце, усиление гипотензивного действия
Неселективные β-адреноблокаторы	Ослабление бронхолитического и усиление гипотензивного действия
Сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, хинидин, галотан	Увеличение риска развития аритмий