

**Острые и хронические заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся нарушением образования и отхождения мокроты, становятся одними из наиболее частых причин обращения к врачу первичного звена. Откашливание мокроты наиболее затруднено при наличии густого вязкого секрета. В этом случае самыми эффективными лекарственными средствами являются муколитики – группа препаратов, влияющих на реологические свойства мокроты, способствующих ее разжижению, снижению адгезивности и восстановлению активности ресничек эпителия. Эффективность и безопасность лечения во многом зависят от правильного выбора конкретного муколитика, исходя из индивидуальных особенностей пациента и специфики заболевания.**

В патогенезе воспалительных респираторных заболеваний важную роль играет нарушение мукоцилиарного транспорта, что чаще всего обусловлено избыточным образованием и/или повышением вязкости бронхиального секрета. При воздействии повреждающих инфекционного и неинфекционного агентов в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся гиперсекрецией слизи. До определенного момента данная реакция имеет защитный характер, но в дальнейшем за счет повышения содержания гликопротеинов изменяется не только количество, но и качество бронхиального секрета, повышается его вязкость. При этом перистальтические движения мелких бронхов и мерцание ресниччатого эпителия крупных бронхов и трахеи не могут обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева. Застой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких, а его инфицирование – к развитию эндобронхиального или бронхолегочного воспаления. Вязкий секрет, помимо угнетения цилиарной активности, может вызвать бронхиальную обструкцию вследствие скопления слизи в дыхательных путях. В тяжелых случаях вентиляционные нарушения приводят к развитию ателектазов (О.В. Зайцева, 2002). Показано, что изменение реологических свойств мокроты, снижение мукоцилиарного транспорта (клиренса) и нарушение дренажной функции бронхиального дерева могут привести не только к вентиляционным нарушениям, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей с высоким риском развития затяжного или осложненного течения воспалительного процесса и способствовать его хронизации (Г.А. Самсыгина, О.В. Зайцева, 1999).

Препараты, применяющиеся в терапии влажного кашля, разделяют на две группы: средства растительного происхождения и препараты химического синтеза. Особенность действия химических синтетических муколитиков заключается в том, что они разжижают мокроту за счет разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов. В результате муколитики не вызывают увеличения объема мокроты, что выгодно отличает их от растительных отхаркивающих средств (препаратов плюща, алтея, девясила, аниса, душицы, багульника, мать-и-мачехи, солодки, фиалки, сосновых почек, термопсиса и др.). Действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет перистальтических сокращений бронхиальной проводимости, повышения активности мерцательного эпителия. Увеличение мокроты в объеме может привести к нарушению дренажной функции легких и реинфицированию. Существенным недостатком является также отсутствие у большинства отхаркивающих средств стандартизованного состава, что связано с их изготовлением из сырья растительного происхождения, которое имеет изменчивый состав (а значит, необходима стандартизация по содержанию активных веществ). К другим недостаткам, которых лишены синтетические муколитики, относится необходимость частого приема (до 7 раз в сутки), высокое содержание сахарозы, ограничение приема в острую фазу некоторых заболеваний. Не все отхаркивающие средства одинаково безопасны, например, экстракт мать-и-мачехи из-за наличия пирролизидиновых алкалоидов нельзя использовать длительно. Кроме того, отхаркивающие препараты не имеют синергизма с антибиотиками.

Сегодня муколитики – препараты химического синтеза, которые занимают первое место среди средств для лечения кашля. Они широко используются при остром и хроническом бронхите у взрослых, при пневмонии, птоковисцидозе, бронхиальной астме, а также для оказания патогенетического влияния на сам процесс воспаления в дыхательных путях.

Схему муколитической терапии необходимо подбирать строго индивидуально с учетом клинических особенностей течения заболевания, возраста и фармакологических свойств препарата. Так, в лечении осложненных пневмоний и хронических заболеваний органов дыхания рационально использовать муколитические препараты, комбинируя способы их доставки в зависимости от нозологической формы заболевания,

## Правильный выбор муколитиков: В помощь врачу общей практики

его стадии и наличия осложнений (О.В. Зайцева, А.Б. Левин, 2012). Современный спектр муколитиков достаточно широк, что нередко порождает проблему выбора – врачу общей практики бывает сложно сориентироваться в спектре молекул, обилии препаратов и разнообразии лекарственных форм. В рамках этой публикации мы рассмотрим ряд действующих веществ муколитиков.

Современные препараты-муколитики созданы на основе молекул карбоцистеина, ацетилцистеина, бромгексина, амброксола и представляют собой моно- либо комбинированные препараты. Каждая из перечисленных молекул имеет свою специфику фармакологического действия, не случайно при выборе препарата правильное определение в каждом конкретном случае необходимых свойств действующего вещества – основное условие для успеха лечения.

Карбоцистеин влияет на гелевую фазу слизи дыхательных путей: путем разрыва дисульфидных связей гликопротеинов он вызывает разрежение избыточно вязкого секрета бронхов. Данный препарат также рассматривается в качестве мукорегулятора – препарата, способствующего замещению патологически измененной слизи на слизь, имеющую физиологический состав и адекватные реологические свойства. Механизм действия карбоцистеина заключается в нормализации соотношения сиалоомуцинов и фукоомуцинов посредством активации сиалилтрансферазы, ингибирования нейраминидазы, ферментов, способствующих транспорту углеводов остатков на белковую основу муцинов (Y. Majima, 1985; G.L. Chezzi, 1987). Карбоцистеин – муколитик, который обладает монодействием и не эффективен в профилактике инфекций верхних дыхательных путей. Данный препарат малоэффективен при аэрозольном применении; следует также учитывать возможность выраженного отрицательного воздействия карбоцистеина на слизистую оболочку желудка вследствие высокой кислотности препарата. Он может вызывать бронхоспазм у определенной категории больных. Кроме того, нет доказательных данных об использовании карбоцистеина совместно с антибиотиками.

Ацетилцистеин, помимо свойств муколитика, обладает выраженной неспецифической антиоксидантной активностью, а также антиоксидантными свойствами (С.И. Овчаренко, 2002). Следует учитывать следующие недостатки ацетилцистеина: подавляет мукоцилиарный транспорт, одновременно вызывая сильное разжижение мокроты, что может вызвать синдром «затопления» легких; при длительном применении может снижать продукцию лизоцима и секреторного IgA. Существуют данные относительно взаимного ослабления действия ацетилцистеина и антибиотиков при их сочетанном применении. Относительными противопоказаниями к применению препаратов ацетилцистеина являются бронхиальная астма и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, поскольку они могут усиливать бронхоспазм и секрецию желудочно-кишечного сока. Ацетилцистеин назначают с осторожностью при заболеваниях печени, почек, селезенки, надпочечников: при длительном его применении необходим контроль состояния перечисленных органов и гематологического профиля.

Другой известный муколитик – бромгексина гидрохлорид – обладает свойством уменьшать кашель, стимулирует синтез сурфактанта, который обеспечивает стабильность легочных альвеол. В настоящее время бромгексин вытесняется более современным его производным, активным метаболитом бромгексина – амброксола гидрохлоридом, опыт применения которого в клинической практике составляет уже более 20 лет (U.H. Cegla, 1988; D.F. Barattini, S. Daniotti, P. Pierfederici, 1989). За этот период времени амброксол неоднократно применялся у пациентов с внегоспитальной пневмонией, острым бронхитом и обострением хронического бронхита, в т. ч. в сочетании с антибиотиками в качестве средства патогенетической терапии.

На рынке Украины амброксол представлен, в частности, препаратом Амбrolитин производства ведущей европейской компании «Софарма». Данный препарат повышает образование и блокирует распад сурфактанта и оказывает более выраженный, чем у бромгексина, муколитический эффект. Кроме того, амброксол имеет ряд преимуществ по сравнению с ацетилцистеином и карбоцистеином – он не вызывает бронхоспазм, а также обладает одновременно муколитическим и секретомоторным действием, улучшает показатели функции внешнего дыхания, а также способствует повышению концентрации антибиотиков (как обязательного компонента лечения большинства пульмонологических заболеваний) в альвеолах и слизистой оболочке дыхательных путей (K. Weissman, K. Niemeier, 1987). Уникальное свойство амброксола увеличивать количество сурфактанта наряду с высокой его безопасностью позволяет использовать муколитик у детей любого возраста при острых и хронических заболеваниях органов дыхания. В частности, данный препарат используется при бронхиальной астме, а также в неонатологии при респираторном

дистресс-синдроме новорожденных. Благодаря увеличению продукции сурфактанта амброксол оказывает противовоспалительное действие (M. Kurczyk, P. Kuna, 2002). Данный препарат также обладает антиоксидантными свойствами и повышает местный иммунитет (P.J. Poole, P.N. Black, 2003).

По данным Morgenroth, амброксол нормализует функции измененных серозных и мукозных желез слизистой оболочки бронхов, способствует уменьшению кист слизистой оболочки и активирует продукцию серозного компонента. Улучшение функции желез особенно важно у больных с хроническими заболеваниями легких, для которых характерна гипертрофия бронхиальных желез с образованием кист и уменьшением количества серозных клеток. Таким образом, амброксол способствует продукции качественно измененного секрета (О.В. Зайцева, А.Б. Левин, 2012).

Доказательные исследования показали, что активация образования сурфактанта под воздействием препарата обеспечивается за счет прямого воздействия на альвеолярные пневмоциты 2 типа и клетки Клара мелких дыхательных путей. Также был доказан антиоксидантный эффект этого препарата. Данные литературы также свидетельствуют о противовоспалительном, противоотечном и иммуномодулирующем действии амброксола. В частности, препарат повышает местный иммунитет, увеличивая продукцию секреторного IgA, а также усиливает естественную защиту легких и дыхательных путей посредством повышения макрофагальной активности. Амброксол оказывает подавляющее действие на продукцию мононуклеарными клетками медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли), являющихся медиаторами воспаления (Bianchi et al., 1990).

В плацебо контролируемых исследованиях было выявлено, что сочетание амброксола с такими антибиотиками, как амоксициллин, эритромицин, доксициклин и цефалоспорины, приводит к повышению их биодоступности и концентрации в бронхиальном секрете (P.C. Braga, 1991). Доказано, что добавление амброксола к антибактериальной терапии способствует улучшению ее результативности (N. Principi, G. Zavattini, 1986). В частности, эффективность комбинированной терапии показана в целом ряде исследований у пациентов с обострением хронического бронхита (J.P. Neria, E.G. Rubi, 1992; P. Bonnetti, 1993). Так, при исследовании эффективности сочетания амброксола с β-лактамами и макролидами у детей с острой пневмонией было выявлено, что в группе детей, принимавших комбинированную терапию, отмечены статистически достоверные различия в снижении интенсивности кашля (на 3-й день лечения) и уменьшении патологических хрипов в грудной клетке (на 4-й день) по сравнению с группой пациентов, принимавших только антибиотики (N. Principi et al., 1986). Важно, что сочетание антибиотиков с амброксомом не приводит к повышению частоты развития побочных эффектов, так как концентрация антибактериальных препаратов увеличивается только в очаге инфекции, а не в плазме крови (J.P. Neria, E.G. Rubi, 1992).

Кроме того, получены интересные данные относительно способности муколитика оказывать профилактическое действие в отношении инфекций верхних дыхательных путей. Рандомизированное плацебо контролируемое исследование, проведенное в Японии в 2006 г., показало, что профилактическое назначение амброксола в дозе 45 мг достоверно уменьшает количество эпизодов инфекций верхних дыхательных путей (K. Nobata, M. Fujimura, Y. Ishiura et al., 2006).

В целом ряде исследований показано, что препарат обладает противоотечным и противовоспалительным действием, эффективно способствует купированию обострения хронического бронхита и значительно снижает риск развития блеминциндуцированного легочного фиброза (B.F. Gibbs, W. Schmutzler, I.B. Vollrath, 1999; X. Su, L. Wang, Y. Song, C. Bai, 2004). Также в ряде исследований установлена эффективность амброксола у детей с гнойным эндобронхитом на фоне пороков развития легких, хронической пневмонией, бронхоэктатической болезнью (Н.А. Коровина и соавт., 2002).

В настоящее время амброксол применяется в комплексной терапии осложненных пневмоний и хронических заболеваний органов дыхания.

**В настоящее время амброксол признан муколитиком, обладающим оптимальным профилем безопасности среди всех средств данной группы: этот препарат характеризуется хорошей переносимостью как у взрослых, так и у детей, включая новорожденных и недоношенных. В клинических исследованиях практически не наблюдалось различий в частоте побочных эффектов между амброксомом и плацебо. Комплексный механизм действия Амбrolитина, высокая безопасность и приверженность к лечению обуславливают широкое применение препарата при заболеваниях органов дыхания и ЛОР-органов у взрослых и детей.**

Подготовила Катерина Котенко

3y