

Сучасна терапія сухого та вологого кашлю



леводропропізин

сіроп, 30 мг/5 мл, флакон 120 мл

Склад: діюча речовина: леводропропізин; 5 мл сиропу містять леводропропізину 30 мг; **допоміжні речовини:** сахарин натрію, натрію метилпарагідроксibenзоат (E 219), натрію пропілпарагідроксibenзоат (E 217), натрію карбоксиметилцелюлоза; сорбіту розчин, що не кристалізується (E 420); кислота лимонна, моногідрат; понсо 4R (E 124), апельсиновий ароматизатор, фруктовий суміш RSV, пропіленгліколь, вода очищена. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Леводропропізин – це протикашльовий засіб переважно периферичної дії, що сприяє зменшенню частоти та інтенсивності кашлю, має бронхолітичний ефект. Ефективність леводропропізину обумовлена пригніченням чутливості рецепторів бронхіального дерева. Леводропропізин діє на рівні нервових рецепторів шляхом інгібування проведення нервового імпульсу по С-волоконкам. Пригнічує вивільнення нейропептидів, таких як субстанція Р та інші, а також гістаміну, завдяки чому досягається суттєвий бронхолітичний ефект. **Фармакокінетика.** Леводропропізин швидко всмоктується у травному тракті, максимальна концентрація в плазмі досягається через 1,5-2 години після внутрішнього застосування, період напіввиведення становить 4 - 5 годин. **Показання.** Симптоматичне лікування сухого непродуктивного кашлю при фарингіті, ларингіті, трахеїті, трахеобронхіті, грипі, бронхіальній астмі, емфіземі легень, хронічному обструктивному бронхіті, при алергічних та інфекційно-запальних захворюваннях дихальних шляхів, а також при пухлинах легень. **Спосіб застосування та дози.** Препарат слід застосовувати за 1 годину до або через 2 години після їди. Дорослим і дітям віком від 12 років призначають по 10 мл (еквівалентно 60 мг леводропропізину) 3 рази на добу з проміжками не менше 6 годин. Дітям від 2 до 12 років застосовувати у дозі 1 мг/кг маси тіла 3 рази на добу, загальна добова доза - 3 мг/кг маси тіла. Для зручності можна застосовувати такі приблизні дози: - дітям з масою тіла 10-20 кг застосовувати по 3 мл до 3 разів на добу; - дітям з масою тіла 20-30 кг застосовувати по 5 мл до 3 разів на добу. Тривалість лікування визначається лікарем і не повинна перевищувати 7 днів. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: нудота, блювання, диспепсія, печія, відчуття дискомфорту у шлунку, біль у животі, діарея. З боку нервової системи: втомлюваність, астенія, сонливість, запаморочення, головний біль, порушення свідомості, зомління, парестезії. З боку серцево-судинної системи: прискорене серцевиття, тахікардія, кардіопатія. З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, свербіж. При індивідуальній непереносимості до будь-якого компонента препарату, у тому числі і до барвника понсо 4R, можливі алергічні реакції.



Муцитус

ердостеїн

капс. 150 мг №12

капс. 300 мг №12



Склад: діюча речовина: *erdosteine*; 1 капсула містить ердостеїну 150 мг або 300 мг; **допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; оболонка для капсул по 150 мг: діамантовий синій (E 133), кармоїзин (E 122), хіноліновий жовтий (E 104), титану діоксид (E 171), желатин; оболонка для капсул по 300 мг: діамантовий синій (E 133), титану діоксид (E 171), желатин. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Ердостеїн – муколітична сполука, дія якої опосередкована її активними метаболітами. Ці метаболіти мають вільні тіолові групи, які спричиняють руйнування дисульфідних містків, що зв'язують волокна глікопротеїнів, і таким чином зменшують еластичність та в'язкість слизу. В результаті засіб допомагає очищенню дихальних шляхів від секрету та підвищує ефективність мукоциліарного механізму у видаленні слизу та слизово-гнійних виділень з верхніх та нижніх дихальних шляхів. Також ердостеїн знижує адгезивну здатність грампозитивних та грамотригативних бактерій до епітелію дихальних шляхів. Ердостеїн також діє як акцептор вільних радикалів кисню, запобігає їхньому утворенню локально та значущо зменшує рівень 8-ізопростану як маркера перекисного окислення ліпідів. На протизапальний ефект ердостеїну *in vitro* та *in vivo* також вказувало зниження синтезу деяких прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8). Ердостеїн перешкоджає інгібуванню альфа-1-антитрипсину тютюновим димом, запобігаючи таким чином ураженням, що спричиняються смогом або тютюнопалінням. Більше того, ердостеїн збільшує концентрацію IgA в дихальних шляхах у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та запобігає інгібуванню гранулоцитів, викликаному тютюнопалінням. **Фармакокінетика.** Ердостеїн швидко абсорбується; метаболізується печінкою, з утворенням щонайменше 3 активних метаболітів, найбільш поширеним (у процентному відношенні) та активним з яких є N-тіодигліколілгомоцистеїн (метаболіт 1, або M1). Основні фармакокінетичні параметри (для M1): максимальна концентрація (C_{max}) – 3,46 мкг/мл; час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) – 1,48 години; площа під кривою «концентрація-час» (AUC) – 12,09 мг/л/год. Рівень зв'язування ердостеїну з білками плазми крові становить 64,5%. Елімінація відбувається через сечу та кал, де були виявлені лише неорганічні сульфати. Період напіввиведення становить більше 5 годин. **Клінічні характеристики. Показання.** Зменшення в'язкості та полегшення відхаркування бронхіального секрету при лікуванні гострих і хронічних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, таких як бронхіт, риніт, синусит, ларингофарингіт, загострення хронічного бронхіту, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гіперсекреторна бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба. Профілактика рецидивних епізодів інфекцій та ускладнень після хірургічних втручань, таких як пневмонія або частковий ателектаз легень. Також цей препарат показаний як супутня терапія з антибіотиками у випадку бактеріальних інфекцій дихальних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Муцитус призначають внутрішньо незалежно від прийому їжі. Для дітей віком від 8 до 12 років рекомендована доза становить 150 мг 2 рази на добу; для дорослих дітей старше 12 років – по 300 мг 2 рази на добу. Курс лікування визначає лікар. При гострих неускладнених захворюваннях препарат застосовують 5-10 днів. Термін лікування при хронічних захворюваннях визначає лікар. Для пацієнтів літнього віку зміна дозування не потрібна. **Діти.** Препарат протипоказаний дітям віком до 8 років. **Побічні реакції.** Іноді застосування ердостеїну може спричинити небажані реакції з боку шлунково-кишкового тракту, такі як відчуття печіння та болю в шлунку, нудота, блювання та, рідко, діарея. В декількох випадках на початку терапії спостерігалися агевзія або дизгевзія. Реакції гіперчутливості, такі як шкірні висипання або неочікувана гіперпірексія, еритема, набряк Квінке, виникають рідко. З боку нервової системи можливий головний біль.



Представництво в Україні: ТОВ "Маклеодс Фармасьютікалз Лімітед"
Україна, Київ, вул. Здобунівська, 7д, тел./факс: (044) 574-42-94, e-mail: macleods@nbi.com.ua

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях та розповсюдження серед лікарів на семінарах, симпозиумах та конференціях, присвячених медичній тематиці. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво компанії.

Современные подходы к лечению кашля

27-28 октября в Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика под эгидой Министерства здравоохранения Украины состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Настоящее и перспектива развития семейной медицины».



Это мероприятие стало значимым событием в медицинском мире и площадкой для конструктивного диалога более 1000 ученых, преподавателей и специалистов в различных областях медицины. В фокусе внимания участников оказались вопросы, касающиеся роли семейного врача в профилактике и лечении инфекционной и неинфекционной патологии.

Формат конференции включал международные телемосты, заседания экспертных проблемных комиссий, мастер-классы ведущих специалистов. С докладом «Современные подходы к лечению кашля» выступил доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Сергей Сергеевич Симонов.

— Кашель — это важнейшая приспособительная реакция, обеспечивающая защиту и очищение трахеобронхиального дерева от раздражающих агентов (мокрота, слизь, кровь, гной), а также от инородных тел (кусочки пищи, пыль и др.). При этом сухой (непродуктивный) длительный кашель существенно ухудшает качество жизни пациентов и является одной из наиболее частых причин обращения к врачу.

Кашлевой рефлекс возникает при раздражении кашлевых рецепторов (КР) или отделов соответствующей рефлекторной дуги. Кашлевая рефлекторная дуга состоит из пяти частей: КР, афферентных нервов (волокна тройничного, языкоглоточного, а также верхнего гортанного нервов), кашлевого центра, расположенного в продолговатом мозге, эфферентных нервов (возвратный гортанный, диафрагмальный) и эффекторов. КР находятся в верхних и нижних дыхательных путях, при этом наиболее чувствительными являются задняя поверхность надгортанника, передняя поверхность гортани, область голосовых связок и подскладочного пространства, бифуркация трахеи, а также места разветвления долевых бронхов. По мере уменьшения диаметра бронхов количество КР убывает. При раздражении КР импульс по афферентным волокнам передается в кашлевой центр и по эфферентным волокнам поступает к эффекторам (мышцы грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса). Начинается кашель с глубокого вдоха, после которого закрывается голосовая щель, а дыхательные мышцы сокращаются. Это способствует нарастанию внутригрудного давления, сужению трахеи и бронхов, после чего голосовая щель открывается; за счет резкого перепада давления в суженных дыхательных путях возникает форсированный толчкообразный выдох. Инородные частицы и слизь удаляются вместе с потоком воздуха, скорость которого при таком выдохе является достаточно высокой и сопоставима с таковой летящего мяча, посланного в подаче профессиональным теннисистом.

Кашель считают вторым уровнем защиты бронхов. Первый барьер — это механизм мукоцилиарного клиренса (МКЦ), который обеспечивает неспецифическую местную защиту слизистой оболочки органов дыхания при внешних воздействиях, включая инфекцию, и стерильность дыхательных путей ниже бифуркации трахеи. Сам термин «клиренс» (от англ. clearance) обозначает «очищение, удаление».

Основные звенья МЦК — цилиарный аппарат бронхов (реснички мерцательного эпителия) и его секрет, который вырабатывается железистым эпителием (его суточный объем в норме у здоровых людей — 10-100 мл), — представляют собой единую функциональную систему. Эффективность очищения бронхов зависит от реологических свойств бронхиального секрета, координированной работы цилиарного аппарата, а также сокращения гладкой мускулатуры бронхов.

Патогенетическим механизмом развития дисфункции МЦК признано нарушение реологических свойств бронхиального секрета (увеличение вязкости слизи, т. е. фазы-гель), в результате чего затрудняется движение ресничек. Система эскалаторного механизма очищения

бронхов повреждается за счет «затапливания» ресничек вязким секретом, что приводит к нарушению их ритмических колебаний. При этом скорость мукоцилиарного транспорта уменьшается на 10-55%, что сопряжено с увеличением адгезии микроорганизмов к эпителию дыхательных путей. Таким образом, вследствие застоя вязкого секрета с образованием слизистых пробок нарушается механизм очищения бронхов, усиливается бронхиальная обструкция, возрастает риск колонизации патогенными микроорганизмами и развития легочной инфекции.

Таким образом, физиологическая роль кашля состоит не только в очищении дыхательного тракта от посторонних веществ, но и в предупреждении нарушений проходимости воздушных путей, а также в обеспечении противоинфекционной защиты.

Современные подходы к терапии кашля определяются причиной его возникновения и характером (сухой или влажный). В случае длительного непродуктивного кашля, существенно ухудшающего качество жизни пациента, назначают противокашлевые препараты. На сегодняшний день использование противокашлевых средств центрального действия (опиоидные/неопиоидные) ограничено в силу возможных побочных эффектов (особенно в педиатрической практике). Альтернативой являются противокашлевые препараты периферического действия, такие как леводропропизин (изомер дропропизина). Механизм действия леводропропизина обусловлен снижением чувствительности КР, торможением стимуляции периферических окончаний афферентных нервов и модуляции нейропептидов, вовлеченных в кашлевой рефлекс. При этом леводропропизин не оказывает влияния на кашлевой центр, не изменяет реологических свойств бронхиального секрета и активности реснитчатого эпителия бронхов. Высокая клиническая эффективность и безопасность леводропропизина подтверждена данными многочисленных клинических исследований. В частности, испытание E. Catena и соавт., проведенное в 1997 г., продемонстрировало лучшие переносимость и эффективность леводропропизина по сравнению с декстрометорфаном у взрослых пациентов с непродуктивным кашлем. При этом в группе, получавшей леводропропизин, было отмечено достоверное уменьшение случаев ночных пробуждений. Метаанализ опубликованных данных клинических исследований, в которых приняли участие 1178 взрослых и детей, продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость леводропропизина по сравнению с опиоидными и неопиоидными противокашлевыми препаратами (Zanasi A. et al., 2015).

В Украине зарегистрирован не имеющий аналогов препарат Рапитус (Macleods Pharmaceuticals Ltd). Препарат выпускается в виде готового сиропа 120 мл, в 5 мл которого содержится 30 мг леводропропизина. Сироп Рапитус успешно используется для симптоматического лечения непродуктивного кашля при инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, опухолях легких, эмфиземе. Препарат может применяться у взрослых по 10 мл 3 р/день за 1 час до еды и через 2 часа после еды. Необходимо соблюдать временной интервал между приемами препарата (не менее 6 ч). Курс лечения составляет от 4 до 7 дней, максимальная длительность курса терапии — до 2 нед. Обширная доказательная база, клиническая эффективность и безопасность леводропропизина (Рапитус) позволяют рекомендовать его для применения у взрослых и детей с 2 лет; дозировка для детей 2-12 лет — из расчета 1 мг/кг.

При влажном (продуктивном) кашле, для которого характерно выделение мокроты, наблюдаются избыточное образование и повышение вязкости бронхиального секрета, нарушение МЦК. Поэтому патогенетически оправданным является применение муколитиков. Инновационным муколитиком, оказывающим плейотропное действие, признан эрдостеин, — тиоловое производное, пролекарство, которое содержит 2 заблокированные сульфгидрильные группы. Эрдостеин быстро метаболизируется в печени, превращаясь в биологически активный метаболит Met I, содержащий

свободные SH-группы и способный разрывать дисульфидные связи между гликопротеинами слизи. В результате действия активных метаболитов эрдостеина уменьшается вязкость бронхиального секрета, улучшается МКЦ и происходит очищение дыхательных путей. Эффективность и безопасность эрдостеина были доказаны в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований. В частности, испытание E. Busin и соавт. (1991) продемонстрировало достоверное снижение вязкости мокроты по сравнению с плацебо на 3-й день лечения на 15,8% и в конце лечения — на 39,6%. Оценка мукоцилиарного транспорта в исследовании D. Olivieri и соавт. (1991) показала его достоверное улучшение по сравнению с плацебо на 57%, а у 37,5% исследуемых значения МЦК соответствовали таковым здоровых некурящих добровольцев. Кроме того, активные метаболиты эрдостеина проявляют антиоксидантный, противовоспалительный и антиадгезивный эффекты. Противовоспалительное действие реализуется посредством снижения выработки медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли) в альвеолярных макрофагах, а также подавления окисления α_1 -антитрипсина (Marchioni C.F. et al., 1990; Dal Negro R.W. et al., 2007).

Эрдостеин оказывает прямое антиоксидантное влияние, которое выражается в угнетении перекисного окисления липидов. Результаты исследования M. Dal Sasso и соавт. (2004) продемонстрировали достоверное дозозависимое снижение маркеров окислительного стресса на фоне использования эрдостеина, его метаболита Met I и N-ацетилцистеина.

Важное свойство эрдостеина — способность препятствовать адгезии бактерий к клеткам дыхательного эпителия; в основе этого эффекта лежит разрушающее влияние свободных SH-групп Met I на бактериальные фимбрии (Braga P.C., 2000). Ранее в исследовании C. Ricevuti и соавт. (1988) было установлено, что у пациентов с хроническим бронхитом, получавших амоксициллин в сочетании с эрдостеином, определялась более высокая концентрация амоксициллина в мокроте по сравнению с контрольной группой. На основании данных наблюдений авторы предположили, что эрдостеин способен улучшать проникновение амоксициллина в бронхиальный секрет, т. е. имеет место синергический эффект.

В Украине был зарегистрирован эффективный и безопасный муколитик с плейотропными свойствами Муцитус (Macleods Pharmaceuticals Ltd). Препарат предназначен для лечения влажного кашля у детей с 8 лет (капсулы по 150 мг) и взрослых (капсулы по 300 мг). Показаниями к применению Муцитуса являются острые и хронические заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся образованием вязкого бронхиального секрета с затруднением его отделения. Муцитус может использоваться одновременно с антибактериальным препаратом, при этом отмечается синергизм действия, а также для профилактики осложнений (ателектаз) и рецидивов инфекции (пневмония) после хирургических вмешательств.

Эрдостеин рекомендован Американской коллегией пульмонологов-фтизиатров (ACCP) для терапии кашля у пациентов с хроническим бронхитом (ХОЗЛ). Результаты проведенных исследований показали достоверное снижение гиперсекреции и объема отделяемой мокроты, сопровождающихся облегчением симптомов, у пациентов с обострением ХОЗЛ. У курильщиков муколитический эффект эрдостеина (Муцитус) сочетается с выраженным антиоксидантным эффектом. Следует подчеркнуть, что он проявляется при приеме препарата в терапевтических дозах (300-600 мг/сут), т. е. для реализации антиоксидантного действия не требуется увеличение дозировки/кратности приема. Также доказано, что на фоне приема Муцитуса наблюдалось улучшение ОФВ₁ в ответ на ингаляцию салбутамолом у курильщиков с обострением ХОЗЛ (Dal Negro R.W. et al., 2007).

«Поскольку Рапитус и Муцитус отличаются по механизму действия и предназначены для лечения разных видов кашля, одновременный прием указанных средств недопустим», — подчеркнул докладчик.

Подготовила **Наталья Позднякова**

