

Некоторые аспекты диагностики и лечения сухого кашля

Кашель представляет собой сложный рефлекторный акт, при котором происходит резкое сокращение дыхательных мышц и мощный толчкообразный выброс воздуха из легких. Патологический кашель является одним из наиболее распространенных симптомов поражения органов дыхания и развивается практически при всех заболеваниях дыхательной системы, требует адекватного подбора лечения и представляет собой актуальную проблему практического здравоохранения. Кашель, особенно сухой и хронический, существенно снижает качество жизни пациента и при отсутствии лечения чреват серьезными осложнениями.

Как известно, характер кашля и причины его развития имеют существенные различия, в зависимости от них разнятся и подходы к его лечению. Неслучайно большое внимание уделяется дифференциальной диагностике кашля.

Кашель является безусловным защитным физиологическим рефлексом, возникающим при раздражении соответствующих рецепторов блуждающего нерва в кашлевых рефлексогенных зонах. Данные зоны расположены на слизистой оболочке гортани, в области голосовых связок, бифуркации трахеи и местах деления крупных бронхов. В мелких бронхах рецепторы кашлевого рефлекса отсутствуют (это «немая» зона), поэтому при избирательном их поражении патологический процесс может в течение продолжительного времени протекать без кашля, проявляясь только одышкой. Частота и интенсивность кашля зависят не только от силы раздражителя и его локализации в органах дыхания, но и от индивидуальной возбудимости кашлевых рецепторов.

Принципиальная разница в клинических проявлениях при кашле – наличие или отсутствие отделяемой мокроты (соответственно продуктивный или сухой кашель) – диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению. При выборе конкретного препарата необходимо учитывать особенности кашля и основные терапевтические задачи.

Очевидно, что для назначения адекватного лечения интенсивного сухого кашля необходимо определить, каким заболеванием он вызван, – дифференциальная диагностика становится залогом эффективности терапии. Патологический сухой кашель чаще всего является симптомом острой респираторной инфекции, однако возможны и другие причины.

Сухим кашлем могут сопровождаться следующие заболевания:

- ларинготрахеит (кашель, как правило, затяжной, утомляющий);
- хронический бронхит (в этом случае интенсивный сухой кашель появляется утром, а отказ от курения в случае приверженности к этой вредной привычке имеет особое значение);
- муковисцидоз (удушающие приступы кашля чередуются с отхаркиванием мокроты);
- бронхиальная астма (сильный сухой кашель в данном случае заканчивается одышкой). При этом могут появляться боль в груди и отхождение вязкой мокроты. Лечение такого кашля должно предполагать бронходилатацию;
- коклюш (характеризуется приступами спазматического кашля, в конце заболевания – длинный вдох и приступообразный кашель; отмечается преимущественно у детей);
- наличие инородного тела в трахее (вызывает удушье, кашель сопровождается свистящими звуками, что является естественной попыткой организма вытолкнуть инородное тело);
- некоторые онкологические заболевания (могут провоцировать изнуряющий болезненный сухой кашель).

Непродуктивный кашель, при котором не наблюдается увеличения количества бронхиального секрета, но возникает значительный дискомфорт из-за наличия бронхоспазма и боли, является показанием к назначению противокашлевых препаратов. Данная группа лекарственных средств различается по терапевтическому воздействию – сегодня известно три механизма действия противокашлевых препаратов:

- центральный эффект (воздействие на уровне ствола головного мозга);
- периферическое воздействие на бронхиальный тонус и повышение порога реакции рецепторов раздражения;
- прямое действие на рецепторы раздражения без влияния на бронхиальный тонус.

Состав противокашлевых препаратов довольно разнообразен. Одними из наиболее эффективных лекарственных средств против сухого кашля являются препараты на основе растительного компонента глауцина гидробромида. По своей структуре и противокашлевому эффекту глауцин подобен опиатам, однако он не вызывает таких побочных эффектов, как привыкание, сонливость и др.

Химическая структура и особенности терапевтического воздействия глауцина хорошо изучены, исследовались разными группами ученых на различных экспериментальных моделях. Известно, что данный алкалоид тормозит кашлевой рефлекс, угнетая кашлевой центр в продолговатом мозге и связанные с ним высшие нервные центры. В то же время существуют данные в пользу сочетанного противокашлевого эффекта глауцина. По химической структуре данный алкалоид представляет собой производное тетрагидроизохинолина, структурно связанное с папаверином. Разные авторы (Kukovetz & Roch, 1970; Van Inwegen et al., 1979) отмечали, что механизм действия многих производных изохинолина, в т. ч. папаверина, включает ингибирование изоферментов фосфодиэстеразы (ФДЭ). Было определено, что ФДЭ циклических нуклеотидов является важной мишенью, восприимчивой к лечебному воздействию селективных или смешанных ингибиторов (Torphy, 1998), что объясняет ее выраженные бронхорасширяющие и противовоспалительные свойства. ФДЭ-4 является основным изоферментом, присутствующим в полиморфноядерных лейкоцитах человека. Ее ингибирование приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата и последующему ингибированию ряда функциональных ответов (Schudt et al., 1991). В результате повышения уровня циклического аденозинмонофосфата стимулируется процесс фосфорилирования белков с последующим ингибированием провоспалительных клеток и медиаторов, а также подавлением фиброза. В целом ингибирование ФДЭ оказывает противовоспалительное действие, причем специфически влияет на основные механизмы воспаления в дыхательных путях: практически все клетки, участвующие в воспалении дыхательных путей, содержат изофермент ФДЭ-4. Было показано, что глауцин является сильным и селективным ингибитором растворимой ФДЭ-4 (Ivorra et al., 1992).

Дополнительные исследования *in vitro* фармакологического профиля различных алкалоидов изохинолина продемонстрировали, что глауцин также является неселективным α -адреноблокатором и блокирует вход ионов Ca^{2+} в аорте крыс (Ivorra et al., 1992; Orallo et al., 1993). Воздействие алкалоида на транспорт ионов Ca^{2+} свидетельствует о том, что он оказывает значительные внутриклеточные эффекты и влияет на мембрану клетки, блокируя кальциевые каналы. Кроме этого, расслабление бронхов, вызываемое глауцином, можно объяснить его блокирующими свойствами на участке бензотиазепина кальциевых каналов. Клетки гладких мышц дыхательных путей имеют потенциалзависимые кальциевые каналы, которые чувствительны к антагонистам Ca^{2+} , и эти блокаторы, включая дилтиазем, ингибируют спонтанный тонус гладких мышц (Cortijo et al., 1997). Значения силы данного действия глауцина в аорте составили 10–100 мкМ (Ivorra et al., 1992; Orallo et al., 1993), что соответствует силе его действия в качестве релаксанта выделенных бронхов человека и в качестве антагониста сокращения, вызванного кальцием. В комплексном исследовании *in vitro* на экспериментальной модели гладких мышц дыхательных путей и полиморфноядерных лейкоцитов человека (J. Cortijo, V. Villagrasa, Pons et al., 1999) показаны бронхорасширяющие и противовоспалительные свойства алкалоида глауцина. Так, глауцин обуславливал зависимое от сокращения ингибирование спонтанного тонуса выделенных бронхов человека и тонуса, вызванного гистамином (величина максимального расслабления была практически равна таковой теофиллина). Данный алкалоид также избирательно ингибирует

ФДЭ-4. Механизм ингибирования глауцином активности ФДЭ-4 был охарактеризован в двух независимых исследованиях, в которых были получены аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что алкалоид действовал как неконкурентный ингибитор. Показано, что глауцин является селективным ингибитором ФДЭ-4 в ткани бронхов и гранулоцитах человека (Ivorra et al., 1992).

В соответствии с результатами исследований, глауцин ингибировал различные функциональные ответы активированных полиморфноядерных лейкоцитов человека. Значения силы действия глауцина как ингибитора выработки супероксида, эластазы, сигнала $[Ca^{2+}]_i$ и агрегации тромбоцитов были лишь на два порядка ниже, чем его сила действия в качестве ингибитора ФДЭ-4. Перечисленные эффекты способствуют уменьшению оксидативного стресса, спазма, а также других нежелательных явлений, связанных с воспалением и усугубляющих течение заболевания. Аналогичные различия силы действия наблюдались у ингибиторов ФДЭ-4 второго поколения (Souness et al., 1995; Barnette et al., 1998). Таким образом, антагонизм кальциевого канала, вызываемый глауцином, является причиной его расслабляющего действия в выделенных бронхах человека, тогда как ингибирование ФДЭ-4 способствует ингибирующему действию глауцина в гранулоцитах периферической крови.

Таким образом, глауцин обладает выраженным противокашлевым действием, которое по силе и характеру подобно кодеину, при этом не угнетает дыхание при различных заболеваниях легких. Препарат обладает противовоспалительным эффектом и свойством подавлять процессы фиброза в бронхах, которые связаны с ингибированием ФДЭ-4. Воздействие алкалоида на транспорт ионов Ca^{2+} приводит к расслабляющему действию на бронхи. Кроме того, в целом ряде исследований показано, что данный алкалоид хорошо переносится и не индуцирует лекарственную зависимость.

Следует отметить, что подавление кашля целесообразно только в тех случаях, когда нет увеличения количества бронхиального секрета, а также требуется уменьшение частоты и интенсивности кашля.

В данном контексте следует упомянуть о кашле, вызванном заболеваниями верхних дыхательных путей (фарингитом, трахеитом, назофарингитом). Эти состояния обуславливают необходимость назначения противокашлевых средств, обладающих спазмолитическим и анальгезирующим действием. Наличие кашля усугубляет воспаление и раздражение, усиливает болевые ощущения и при отсутствии адекватного лечения может продолжаться длительное время и вызывать осложнения. В таких случаях противокашлевые препараты показаны к применению еще до этиотропного лечения с целью купировать симптомы кашля.

Противокашлевой препарат центрального действия, созданный на основе алкалоида глауцина, – покрытые оболочкой таблетки Глаувент («Софарма») – применяется при кашле, вызванном заболеваниями верхних дыхательных путей. Данный препарат показан при острых формах заболеваний бронхов, легких, спастических бронхитах, трахеобронхитах как у взрослых, так и у детей. При соблюдении дозировки и длительности курса лечения применение препарата Глаувент позволяет эффективно и безопасно решить проблему кашля, вызванного воспалением слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

При этом следует помнить, что выбор противокашлевого лекарственного средства должен основываться в первую очередь на характере кашля, его продолжительности и ключевых звеньях в его патогенезе.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Катерина Котенко

