



УДК 616.233-007.272-053.2-085.23

І. Л. Бабій, О. М. Платонова, В. І. Величко

ОСОБЛИВОСТІ МУКОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ З БРОНХООБСТРУКТИВНИМ СИНДРОМОМ

Одеський державний медичний університет

Бронхообструктивний синдром (БОС) досить часто зустрічається у дітей і може бути ускладненням багатьох захворювань, про що свідчать численні літературні дослідження [1–5]. За даними О. І. Ласиці та О. М. Охотнікової [4], БОС діагностується у 29,2 % дитячого населення, особливо перших років життя. Тому своєчасна і ефективна терапія цього складного захворювання має не тільки лікувальне, а й важливе профілактичне значення.

Терапія БОС при бронхолегеневих захворюваннях повинна бути комплексною і враховувати етіологію, патогенез захворювання та вікові особливості перебігу.

Неодмінна умова ефективного лікування БОС — відновлення порушення дренажної функції легенів, розрідження мокротиння та зниження його адгезивності, поліпшення мукоциліарного кліренсу [6–9].

Для розв'язання цих завдань у терапії БОС застосовують різні відхаркувальні препарати — експекторанти [4; 10–14].

Сьогодні існує кілька точок зору щодо їхньої класифікації.

І. Г. Березняков (1998) кваліфікує експекторанти за походженням і механізмом дії таким чином:

— секретомоторні — засоби, які стимулюють відкашлювання;

— секретолітичні — муколітичні препарати.

Серед засобів, стимулюючих відкашлювання, автор виділяє рефлекторно діючі препарати (рослинні засоби та медикаменти на основі рослин) і препарати резорбтивної дії. Муколітичні препарати автор поділяє на протеолітичні ферменти, синтетичні муколітичні засоби та мукорегулятори [15].

О. В. Зайцева і А. Б. Левін (2004) лікарські препарати, що поліпшують відкашлювання мокротиння, поділяють на кілька груп:

— засоби, що стимулюють відхаркування;

— муколітичні (або секретолітичні) препарати;

— мукорегулятори;

— комбіновані препарати [10].

Серед засобів, що стимулюють відхаркування, автори

виділяють рефлекторно діючі препарати (термопсис, алтей, солодка, ефірні олії та ін.). При їх прийомі рефлекторно посилюється секреція слинних залоз і слизових залоз бронхів. Препарати резорбтивної дії, такі як натрію і калію йодиди, амонію хлорид та інші сольові препарати, всмоктуючись у шлунково-кишковому тракті, виділяються слизовою оболонкою бронхів і, збільшуючи бронхіальну секрецію, розріджують мокротиння й полегшують відхаркування. Використання відхаркувальних засобів рефлекторної дії найбільш ефективно при наявності сухого малопродуктивного кашлю. Однак слід пам'ятати, що засоби, стимулюючі відхаркування (в тому числі фітопрепарати), можуть значно збільшити об'єм бронхіального секрету, що може призвести до суттєвого порушення дренажної функції легенів, особливо у дітей раннього віку, і навіть реінфікування.

До мукорегуляторів О. В. Зайцева (2004) зараховує препарати, які регулюють вироблення секрету залозистими



клітинами. Відновлюючи секреторну функцію келихоподібних клітин, мукорегулятори нормалізують реологічні параметри секрету, позитивно впливають на мукоциліарний кліренс.

Оптимальними в лікуванні захворювань органів дихання у дітей є муколітичні (або секретолітичні) препарати, які ефективно впливають на гел'фазу бронхіального секрету й ефективно розріджують мокротиння, не збільшуючи при цьому його кількість.

Правильний вибір протикашльової терапії завжди базується на чіткому знанні механізмів дії препаратів із протикашльовим ефектом.

Г. О. Самсигіна (2004) поділяє їх таким чином:

— власне протикашльові засоби (центральної та периферичної дії);

— препарати з опосередкованим протикашльовим ефектом (бронхорозширюючі, протизапальні, протиалергічні, протинабрякові та ін.);

— комбіновані препарати [5].

Препарати протикашльової дії діляться на дві основні групи: центральної дії та периферичної (аферентні, еферентні й поєднані). Серед останніх виділяють препарати рослинного і синтетичного походження [5; 11].

Цієї ж точки зору дотримується і В. Г. Майданник (2005), який серед протикашльових засобів виділяє власне протикашльові препарати, препарати з опосередкованим протикашльовим ефектом і комбіновані препарати [16].

Протикашльові препарати центральної дії пригнічують функцію кашльового центру довгастого мозку або пов'язані з ним інші нервові центри мозку. До них належать препарати з наркотичним ефектом (кодеїн, діонін, морфін, декстрометорфан) і препарати, які чи-

няють ненаркотичну протикашльову дію в поєднанні зі знеболювальним, заспокійливим і, як правило, слабким спазмолітичним ефектом. Це глауцину гідрохлорид (глаувент), лібексин, синекод, тусупрек та ін. Сюди ж зараховують бронхолітин — комбінований протикашльовий препарат, який включає глауцину гідрохлорид, ефедрин, ефірну олію шавлії та лимонну кислоту [5; 17].

Препарати наркотичної дії застосовують у педіатрії вкрай рідко, в умовах стаціонару і за особливими показаннями: в основному при онкологічних захворюваннях дихального тракту (опійні препарати, декстрометорфан) для пригнічення кашльового рефлексу при проведенні бронхографії, бронхоскопії та інших хірургічних втручаннях на дихальних шляхах [5].

Препарати ненаркотичної дії використовують більш широко, але, на жаль, часто неправильно і необгрунтовано. Показання до їх призначення — нагальна необхідність пригнічення кашлю. В педіатрії така необхідність хоча і трапляється, але рідко [5].

Група протикашльових ненаркотичних засобів центральної дії також рекомендована при кашлі, пов'язаному з подразненням слизових оболонок верхніх (надгортанних) відділів дихальних шляхів унаслідок інфекційного або іритативного запалення. В цих випадках результат від їх призначення звичайно посилюється при поєднанні з препаратами периферичної дії з обволікаючим ефектом [17]. Протикашльові засоби периферичної дії впливають або на аферентний, або на еферентний компоненти кашльового рефлексу, або мають поєднаний ефект. Препарати з аферентним ефектом діють як м'які аналгетики або анестети-

ки на слизову оболонку дихальних шляхів і зменшують рефлекторну стимуляцію кашльового рефлексу. Крім того, вони змінюють утворення і в'язкість секрету, розслабляють гладку мускулатуру бронхів. Препарати з еферентною дією підвищують рухливість секрету, немовби покращуючи його «ковзання» по слизовій оболонці, зменшують в'язкість слизу або посилюють ефективність і силу самого кашльового механізму [5].

До препаратів еферентної дії належать відхаркувальні засоби. Це рослинні екстракти (алтея, аніс, оман, багно, материнка, іпекакуана, мати-й-мачуха, подорожник, росянка, солодка, соснові бруньки, фіалка, чебрець, тернопсис та ін.), терпінгідрат і йодиди. Механізм дії цих засобів ґрунтується на видаленні бронхіального секрету з дихальних шляхів за рахунок зниження його в'язкості при збільшенні об'єму. Більшість із відхаркувальних препаратів посилює секрецію слизу за рахунок рефлекторного подразнення залоз слизової оболонки бронхів. Деякі препарати, наприклад йодиди і деякі рослинні препарати (чебрець, росянка, тернопсис, іпекакуана та ін.), справляють також пряму дію на секреторні бронхіальні клітини і виділяються в просвіт бронхіального дерева, посилюючи при цьому секрецію слизу і збільшуючи його об'єм. Вони частково активують моторну функцію бронхіол і вільного епітелію слизової оболонки бронхів. Водночас тернопсис, іпекакуана також посилюють діяльність блювотного і дихального центрів довгастого мозку [5].

До відхаркувальних препаратів рослинного походження належать екстракти алтеї, анісу, багна, омани, материнки, іпекакуани, мати-й-мачухи, росянки, подорожника, солодки,



соснових бруньок, фіалки, чебрецю, термопсису. Рослинні екстракти входять у сиропи, краплі й таблетки від кашлю, є складовими грудних зборів [5].

Зазначимо, що рослинне походження лікарського засобу ще не означає його повну безпеку для дитини, особливо раннього віку. Так, препарати іпекакуани сприяють значному збільшенню об'єму бронхіального секрету, посилюють блювотний рефлекс. Посилює блювотний і кашльовий рефлекс трава термопсису. Тому у дітей перших місяців життя, у дітей з ураженням центральної нервової системи використовувати їх не слід: вони можуть стати причиною аспірації, асфіксії, утворення ателектазів або посилити блювання, пов'язане з кашлем. Аніс, солодка і материнка мають досить виражений проносний ефект і не рекомендуються за наявності у хворої дитини діареї [4; 5].

Ефективність відхаркувальних препаратів виявляється посиленням кашлю за умови перетворення його з сухого непродуктивного на вологий продуктивний, відновлення мокротиння з наступним зниженням частоти й інтенсивності кашлю [4].

Відхаркувальні засоби мають різний механізм дії. Пряма муколітична (секретолітична) дія препаратів виявляється шляхом розриву дисульфідних зв'язків мукополісахаридів мокротиння, при цьому змінюється співвідношення серозного і слизового компонентів мокротиння зі зниженням його в'язкості. Препарати рефлексорної та резорбтивної дії стимулюють утворення слизу, сприяють його регідратації за рахунок збільшення трансудації плазми. Один із механізмів пов'язаний зі стимуляцією мукоциліарного транспорту, посиленням моторної функції бронхів і відхаркування за

рахунок перистальтичних скорочень бронхіальної мускулатури, підвищення активності миготливого епітелію [1].

Ефективно розріджують в'язке мокротиння за допомогою зміни структури слизу муколітичні засоби, зокрема протеолітичні ферменти й синтетичні муколітики. Проте ферментні препарати, які представлені білками, є потенціально алергенами й проти показані при бронхіальній астмі [15].

Вибір муколітичної терапії визначається характером ураження респіраторного тракту. Муколітики широко використовують у педіатрії при лікуванні захворювань нижніх дихальних шляхів, як гострих (bronхіти, пневмонії), так і хронічних (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, вроджені та спадкові бронхолегеневі захворювання, у тому числі муковісцидоз) [4; 14; 18; 19].

З іншого боку, істотне значення мають вікові особливості реагування дихальних шляхів на інфекційно-запальний або алергічний процес, тому при проведенні комплексної терапії у дітей з респіраторною патологією необхідно враховувати вік дитини [20; 21].

Водночас механізм дії окремих представників цієї групи різний, тому муколітики мають різну ефективність.

Активним муколітичним препаратом є ацетилцистеїн [22–24]. Механізм його дії ґрунтується на розриві дисульфідних зв'язків кислих мукополісахаридів мокротиння, що сприяє зменшенню в'язкості слизу. Препарат також сприяє розрідженню гною, активує синтез глутатіону головної антиокиснювальної системи організму, що підвищує захист клітин від ушкоджувальної дії вільнорадикального окиснення, властивого інтенсивній запальній реакції [24].

Основні показання до застосування ацетилцистеїну — гострі, рецидивуючі та хронічні захворювання респіраторного тракту, що супроводжуються утворенням в'язкого мокротиння [23].

П. С. Мощич та співавтори (2000) досліджували ефект застосування розчинної форми ацетилцистеїну (у вигляді розчинної форми АЦЦ-100) при лікуванні гострих бронхолегеневих захворювань у дітей віком до 14 років, які хворіли на гострий обструктивний бронхіт і гостру пневмонію. Автори відзначили, що інтенсивність кашлю зменшувалася вже на 2-й день прийому препарату у 66 % дітей, відбувалося розрідження мокротиння, збільшення його об'єму. Полегшення виділення спостерігалось у 84 % пацієнтів, і вже на 5–7-й день прийому ацетилцистеїну у цих дітей кашлю не було [25].

Останніми роками виявлено, що ацетилцистеїн провокує бронхообструкцію, отже його використання при БОС є не завжди бажаним [6].

Цих небажаних властивостей позбавлені мукорегулятори: бромгексин та його активний метаболіт амброксол (лазолван), які проявляють не лише виражену відхаркувальну, але й мукокінетичну дію: підвищують мукоциліарний транспорт і посилюють секрецію глікопротеїнів [15; 26].

Бромгексину притаманна муколітична, мукокінетична і відхаркувальна дія [4]. Муколітичний ефект пов'язаний із деполімеризацією кислих полісахаридів видільного і стимуляцією секреторних клітин слизової оболонки бронхів, які продукують секрет, що містить нейтральні полісахариди [1; 5]. У результаті деполімеризації мукопротеїнових і мукополісахаридних волокон відбувається зменшення в'язкості мокротиння. Препарат чинить і слаб-



ку протикашльову дію. Застосовують бромгексин при гострих і хронічних бронхітах, гострій пневмонії, хронічних бронхообструктивних захворюваннях. Практично всі дослідники визначають більш слабкий фармакологічний ефект бромгексину порівняно з препаратом нового покоління — активним метаболітом бромгексину амброксолом.

Амброксол (амбробене, амброгексал, лазолван та ін.) є активним метаболітом бромгексину — синтетичного похідного алкалоїду вазицину. При прийомі всередину бромгексин перетворюється на активний метаболіт — амброксол, і дія його аналогічна дії амброксолу. Механізм дії амброксолу багатофакторний: він діє як секретомоторик, активуючи рух війок, препарат здатен відновлювати мукоциліарний транспорт. Окрім цього, механізм дії амброксолу пов'язаний із стимуляцією утворення трахеобронхіального секрету зниженої в'язкості за рахунок зміни хімізму його мукополісахаридів. Дуже важливою властивістю амброксолу та його похідних є здатність стимулювати продукцію сурфактанту, підвищуючи його синтез, секрецію та гальмуючи розпад. Будучи одним із компонентів системи місцевого захисту легенів, сурфактант перешкоджає проникненню в клітини епітелію патогенних мікроорганізмів. Сурфактант також посилює активність війок миготливого епітелію, що разом із поліпшенням властивостей реології бронхіального секрету приводить до ефективного очищення дихальних шляхів, допомагаючи хворому добре відкашлюватися.

Останніми роками з'явилися публікації, що описують протизапальні та антиоксидантні властивості амброксолу, які можна пояснити його впливом на вивільнені кисневі

радикали і втручанням у метаболізм арахідонової кислоти в осередку запалення. Було доведено, що амброксол, на відміну від бромгексину, пригнічує продукцію O_2 -активованими нейтрофілами. Ступінь інгібування залежить від дози препарату. Амброксол пригнічує також утворення гіпохлорної кислоти (HOCl) з перекису водню H_2O_2 під впливом ферменту мієлопероксидази нейтрофілів. Вважають, що амброксол пригнічує продукцію окисників (O_2^- , H_2O_2) шляхом запобігання накопиченню HOCl у нейтрофілах, а також шляхом прямої інактивації HOCl, обмежуючи хлоризацію монохлордимедону реактивом HOCl [27].

Амброксол не провокує бронхообструкцію. Більше того, як зазначає О. В. Зайцева (2004), в літературі існують дані про статистично вірогідне поліпшення показників функції зовнішнього дихання у хворих із бронхообструкцією та зменшення гіпоксемії на фоні прийому амброксолу [10].

Дані літератури свідчать про протизапальну та імуномодулювальну дію амброксолу. Препарат посилює місцевий імунітет, активуючи тканинні макрофаги і підвищуючи продукцію секреторного IgA. Амброксол пригнічує продукцію мононуклеарними клітинами медіаторів запалення (інтерлейкіну-1 і фактора некрозу пухлини), а також посилює природний захист легенів, збільшуючи макрофальну активність [5].

Амброксол сприяє підвищенню рівня антибіотика в альвеолах і слизовій оболонці бронхів, що поліпшує перебіг захворювання при бактеріальних інфекціях легенів, тому його поєднання з антибіотиками, безумовно, має переваги над використанням одного лише антибіотика [2].

О. В. Зайцева і А. Б. Левін (2004) звертають увагу на те,

що інгаляційний шлях введення муколітичних препаратів є одним із найоптимальніших способів лікування. Це визначається швидким надходженням речовини в бронхіальне дерево, його місцевою активністю, зниженням частоти і виразності системних побічних ефектів. Суттєво поліпшується ефективність терапії, особливо у пацієнтів з ускладненими бронхолегеневими захворюваннями, на думку авторів, при поєднанні інгаляційного і парентерального введення муколітичного препарату. Парентеральний метод введення муколітика забезпечує швидке проникнення препарату, в тому числі при наявності вираженого запального набряку і бронхіальної обструкції [10].

Таким чином, у лікуванні БОС, що ускладнює бронхолегеневі захворювання у дітей і підлітків, раціонально застосовувати муколітичні препарати, комбінуючи способи їх введення залежно від нозологічної форми захворювання, його стадії та наявності ускладнень. Програма муколітичної терапії має бути суто індивідуальною з урахуванням клінічних особливостей перебігу захворювання, віку дитини і фармакологічних властивостей препарату [2; 10].

Підсумовуючи аналіз доступних нам даних світової та вітчизняної літератури щодо використання відхаркувальних препаратів при лікуванні бронхообструктивного синдрому у дітей, слід відзначити, що муколітична терапія є важливою складовою частиною комплексу терапевтичних заходів у дітей і підлітків з патологією органів дихання [18; 19]. Використання муколітичних препаратів разом із протипрофілактичними та іншими симптоматичними засобами значно полегшує стан хворого. Через здатність муколітичних препаратів збільшувати об'єм



бронхіального секрету, поліпшувати вентиляційну та дренажну функції респіраторної системи, їх рекомендують при ранніх термінах гострих респіраторних захворювань. При хронічних захворюваннях легенів ці препарати обов'язково входять до стандарту терапії, тому що від ефективності мукоциліарного транспорту й експекторації значною мірою залежать частота загострень і прогноз захворювання [3; 6; 7; 10; 12; 18; 19; 26].

На нашу думку, розробка диференційованого застосування муколітиків і мукорегуляторів, пошук нових комбінацій муколітичних засобів є сучасними, актуальними завданнями, що може сприяти ефективності терапії при захворюваннях, які супроводжуються бронхообструктивним синдромом у дітей і підлітків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайцева О. В. Бронхообструктивний синдром у дітей с остриями респіраторними захворюваннями: сучасні аспекти терапії // *Consilium medicum*. — 2003. — Т. 5, № 9. — С. 173-177.
2. Зайцева О. В. Кашель у дітей: Посібник для лікарів. — М., 2003. — 76 с.
3. Зайцева О. В. Лечение кашля у детей и подростков: рациональный выбор терапии // *Consilium medicum*. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 203-207.
4. Ласиця О. І., Охотнікова О. М. Бронхообструктивний синдром у дітей раннього віку та особливості муколітичної терапії // *Педіатр., акушер. та гінекологія*. — 2004. — № 2. — С. 27-31.
5. Самсыгина Г. А. Лечение кашля у детей // *Педиатрия*. — 2004. — № 3. — С. 84-92.
6. Коровина Н. А. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения: Посібник для лікарів. — М., 2002. — 40 с.
7. Кривоустов С. П. Сучасні підходи до діагностики та лікування кашлю у дітей // *Мистецтво лікування*. — 2003. — Т. 3, № 3. — С. 37-40.
8. Ласиця О. Л., Ласиця Т. С., Недельська С. М. Алергологія дитячого віку. — К.: Книга плюс, 2004. — С. 105-119.
9. Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. — К.: Аспект-Поліграф, 2003. — 177 с.
10. Зайцева О. В., Левин А. Б. Рациональный выбор муколитической терапии в комплексном лечении осложненных пневмоний и хронических болезней органов дыхания // *Consilium medicum*. — 2004. — Т. 6, № 3. — С. 175-179.
11. Машковский М. Д. Лекарственные средства: Посібник для лікарів: В 2-х т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Новая волна», 2002. — Т. 1. — 539 с. — Т. 2. — 608 с.
12. Место муколитической терапии в лечении хронических заболеваний легких у детей / И. К. Волков, О. Ф. Лукина, О. В. Тыло, О. В. Кушелевская // *Педиатрия (приложение к Consilium Medicum)*. — 2005. — Т. 7, № 1. (http://www.consilium-medicum.com/media/pediatr/05_01/33/shtml).
13. Синопальников А. И., Клячкина И. Л. Бронхолитическая терапия больных со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких // *Рус. мед. журнал*. — 2002. — Т. 10, № 16. — С. 701-706.
14. Современные принципы лечения бронхообструктивного синдрома при хронических заболеваниях легких у детей / И. К. Волков, О. Ф. Лукина, И. Д. Фесенко, А. Н. Чахоян // *Леч. врач*. — 2003. — № 8. — С. 40-44.
15. Березняков И. Г. Кашель: диагностика и лечение: Лекция для врачей. — К., 1998. — 28 с.
16. Майданник В. Г. Кашель у детей: причины, механизмы, диагностика и лечение // *Совр. педиатрия*. — 2005. — № 3 (8). — С. 111-117.
17. Оніщенко Г. С. Вплив тривалої бронхолітичної терапії на стан серцево-судинної системи у хворих на хронічний обструктивний бронхіт: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2002. — 20 с.
18. Kurczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. I. Pathophysiology and mechanisms of action // *Pol. Merkuriusz Lek.* — 2002. — Vol. 12, N 69. — P. 245-247.
19. Kurczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Uses for treatment and antioxidant properties // *Pol. Merkuriusz Lek.* — 2002. — Vol. 12, N 69. — P. 248-252.
20. Прохорова М. П. Комплексне патогенетичне лікування дітей з бронхообструктивним синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2005. — 41 с.
21. Прохорова М. П., Бичкова Н. Г. Сучасні підходи до лікування бронхообструктивного синдрому у дітей // *Матер. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми клінічної пульмонології»*. — К., 2003. — С. 72-74.
22. Ломоносов С. П. Ацетилцистеин в лечении острых и хронических заболеваний органов дыхания // *Укр. мед. часопис*. — 1999. — Т. 1, № 9. — С. 100-102.
23. Результаты применения ацетилцистеина в комплексном лечении детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями / А. Б. Левин, О. В. Зайцева, О. Ф. Выхрестюк, Е. Н. Касьянов // *Педиатрия*. — 1995. — № 5. — С. 66-68.
24. Ацетилцистеин в клинической практике / По материалам представительства компании Гексал в Украине // *Ліки України*. — 2001. — № 1. — С. 50-55.
25. Застосування ацетилцистеїну в лікуванні гострих бронхолегочних захворювань у дітей / П. С. Мошчич, А. В. Гаєвська, Ю. В. Марушко та ін. // *Пед., акуш. та гінекологія*. — 2000. — № 3. — С. 61.
26. *Mucoregulators* in acute bronchitis syndromes: focus on use by general practitioners and data from the literature / N. Roche, B. Lebeau, J. C. Pujet et al. // *Therapie*. — 2003. — Vol. 58, N 6. — P. 519-524.
27. *In vitro* inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism / L. Ottonello, N. Arduino, M. Bertolotto et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 40, N 4. — P. 736-742.

