

# Еще раз о противокашлевых препаратах периферического действия

В настоящее время фармацевтическая промышленность выпускает большое количество разнообразных противокашлевых средств, среди которых можно выделить собственно противокашлевые препараты, препараты с опосредованным противокашлевым эффектом и комбинированные лекарственные средства. В свою очередь, собственно противокашлевые средства принято делить на препараты центрального и периферического действия [1]. Причем последние - препараты периферического действия - в настоящее время явно заняли ведущие позиции по использованию, особенно в педиатрии. Во многом это обусловлено их безрецептурным отпуском в аптеках и довольно активной рекламой в средствах массовой информации. Действительно, подавляющее большинство современных противокашлевых лекарственных средств периферического действия безопасны для организма человека. Однако далеко не все из них могут быть использованы в раннем детском возрасте. Некоторые лекарственные средства имеют низкую или очень низкую эффективность. Наконец, применение противокашлевых препаратов периферического действия, как и любых лекарственных средств, предполагает знание механизмов их фармакологического действия и патофизиологии того процесса, для лечения которого они используются.

Многообразие причин, вызывающих кашель, сложность его патогенеза и возможность развития осложнений исключают бездумность и механистичность в выборе терапии этого синдрома, особенно у детей. Более того, изучение механизмов возникновения кашля не только позволяет определить наиболее оптимальный вариант противокашлевой терапии, но нередко помогает более точно установить характер поражения респираторного тракта. В настоящее время синдром кашля классифицируют в зависимости от его длительности на острый, или «кашель семи дней» (продолжительность от 1 до 3 недель), и хронический (продолжительностью свыше 3 недель) [4]. Некоторые авторы предлагают выделять подострый кашель (продолжительностью от 3 до 6 недель) как некий промежуточный вариант.

Острый кашель (и подострый) обычно обусловлен острой вирусной или вирусно-бактериальной инфекцией дыхательных путей и проходит в течение 5-10 дней. При вовлечении в инфекционный процесс бронхиального дерева и при некоторых видах возбудителей (например, хламидии, микоплазмы) он может затягиваться до 3-6 недель и даже более. В терапии острого (подострого) кашля основное значение имеют противокашлевые препараты периферического действия.

Эта группа противокашлевых средств реализует свое действие либо через афферентное, либо через эфферентное звено кашлевого рефлекса, либо имеет сочетанный эффект воздействия. Препараты с афферентным эффектом действуют как мягкие анальгетики или анестетики на рецепторный аппарат слизистой оболочки дыхательных путей и уменьшают рефлекторную стимуляцию кашлевого рефлекса. Кроме того, они способны влиять на образование и вязкость секрета и расслаблять гладкую мускулатуру бронхов. Препараты с эфферентным действием повышают подвижность секрета, как бы улучшая его «скольжение» по слизистой оболочке дыхательного тракта, снижают вязкость слизи. Противокашлевые препараты периферического действия

включают препараты увлажняющего действия, обволакивающего действия, отхаркивающие, муколитики и мукорегуляторы [1,5, 6].

## Увлажнение слизистых оболочек

Издавна одним из самых известных афферентных противокашлевых средств периферического действия является увлажнение (регидратация) слизистых оболочек. Это - использование аэрозолей, паровых ингаляций, спреев, полосканий, лечебных ванн и т. д. Увлажнение слизистых снижает раздражение слизистых оболочек, слегка уменьшает вязкость секрета, разжижая его.

Для увлажнения используют водяной пар, орошение физиологическим раствором или препаратами на основе морской воды, также могут использоваться растворы гидрокарбоната натрия и растительных экстрактов. Наряду с этим может быть использовано обильное питье (включая лечебные чаи, в которых сочетается эфферентный и афферентный механизмы действия).

Возрастных ограничений этот метод терапии не имеет. Показан при кашле, вызванном любой острой респираторной инфекцией, особенно вначале заболевания, когда отмечается выраженная заложенность носа и затрудненное за счет этого дыхание, сухое покашливание или сухой кашель без откашливания, а также при надсадном грубом кашле, «лающем» кашле, особенно в сочетании с осиплостью голоса.

## Обволакивающие противокашлевые средства

Не менее распространенными периферическими противокашлевыми средствами афферентного действия и не менее известными в нашей стране являются обволакивающие противокашлевые препараты. Действие их основано на создании защитного обволакивающего слоя на поверхности слизистой оболочки носо- и ротоглотки, что

снижает рефлекторную стимуляцию кашля.

Обычно средства обволакивающего действия представляют собой сборы для отваров, чаи, сиропы, капли, пастилки и таблетки для рассасывания, которые содержат растительные экстракты эвкалипта, белой акации, лакрицы, дикой вишни, сосновых почек, тимьяна и т. д., а также глицерин, мед, лимонную кислоту и другие компоненты. В основном они применяются при кашле, возникающем при раздражении слизистой верхних отделов респираторного тракта. Особенностью этой группы препаратов является кратковременность действия и низкая эффективность, практически ограниченная временем самого применения лекарства. Поэтому и применять Их следует часто, каждые 3-4 часа, дробно, малыми порциями, в теплом виде. Пастилки и таблетированные препараты используются у детей старше 3-4 лет, которые уже умеют длительно рассасывать их. До 3 лет следует использовать жидкие формы - чаи, сиропы, капли, отвары.

Преимуществом перед увлажняющей терапией эта группа противокашлевых средств не имеет, поэтому скорее ее можно использовать как дополнение к лечению, а не как основную противокашлевую терапию. При этом необходимо помнить, что широкое использование растительных экстрактов требует осторожности при наличии у ребенка аллергических реакций в анамнезе.

Особенно необходимо соблюдать осторожность при использовании отваров, так как в этом случае используются не стандартизованные концентрации растительных экстрактов.

## **Отхаркивающие противокашлевые средства**

Отхаркивающие противокашлевые средства представляют собой группу препаратов периферического эфферентного действия. Они также включают растительные экстракты - алтея, аниса, девясила, багульника, душицы, мать-и-мачехи, подорожника, росянки, солодки, сосновых почек, фиалки, тимьяна, термопсиса и др. Кроме того, отхаркивающим эффектом обладают терпингидрат, йоди-ды, гвайфенизин.

Механизм действия отхаркивающих средств основан на снижении вязкости слизи за счет увеличения ее объема. Большинство из них активно увеличивает секрецию слизи вследствие рефлекторного раздражения желез слизистой оболочки бронхов. Некоторые, например йодиды и ряд растительных препаратов (тимьян, росянка, термопсис, ипекакуана), оказывают еще и прямое действие на секреторные бронхиальные клетки и выделяются в просвет бронхиального дерева, усиливая при этом секрецию слизи и тем самым увеличивая ее объем. Они умеренно активируют моторную

функцию бронхиол и реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов. Некоторые из отхаркивающих средств (термопсис, ипекакуана) усиливают деятельность рвотного и дыхательного центров продолговатого мозга, подавляя активность кашлевого центра.

Препараты, содержащие гвайфенизин, по механизму действия близки к отхаркивающим средствам, но не вызывают столь выраженного увеличения объема секреторной слизи. Большинство из них имеют возрастные ограничения и могут быть использованы только после 3 лет. Эффект гвайфенизина, как и большинства отхаркивающих средств, кратковременный, поэтому принимать его следует каждые 4 ч. Побочных эффектов у гвайфенизина не отмечено, но нет и достоверных данных о его эффективности [7].

В целом практически все противокашлевые препараты с обволакивающим и отхаркивающим эффектом по своей эффективности незначительно превосходят эффект плацебо. В связи с этим в последние годы на первый план все более уверенно выходят противокашлевые препараты периферического действия, относящиеся к муколитикам и мукорегуляторам.

## **Муколитики**

Особенностью механизма действия муколитиков является способность разжижать мокроту, практически не увеличивая ее объем, за счет нарушения целостности дисульфидных связей кислых мукополисахаридов и геля мокроты. Сфера применения препаратов довольно обширна. Это острый и хронический бронхиты, бронхообструктивный бронхит, бронхо-лит, пневмонии, острый стенозирующий ларингит, бронхоэктазы, муковисцидоз, бронхиальная астма, ателектазы. Кроме того, муколитики включены в схему профилактики осложнений после операций на органах дыхания.

Необходимо отметить, что, помимо эффективного противокашлевого действия, муколитики и мукорегуляторы широко используются как препараты, оказывающие патогенетическое влияние на процесс

воспаления в дыхательных путях. При этом каждый из препаратов имеет свои особенности, что необходимо учитывать при назначении.

В группу муколитиков относят ацетилцистеин, бромгексин и амброксол. Ацетилцистеин нарушает целостность дисульфидных связей кислых мукополисахаридов геля мокроты, поэтому разжижает ее и снижает адгезивность. Он стимулирует синтез секрета мукозных клеток, лидирующих фибрин и кровяные сгустки. При длительном применении ацетилцистеин повышает синтез глутатиона в лимфоидных клетках слизистых оболочек дыхательных путей, способствуя их функциональному созреванию и повышая детоксикационную активность клеточного

аппарата слизистых оболочек. Таким образом, основным показанием к назначению препарата является наличие большого количества густого, вязкого, плохо удаляемого при кашле секрета, в том числе густого вязкого гноя, например при синуситах, гнойных наложениях при остром ларингите и т.д.

У детей ацетилцистеин чаще назначают внутрь, так как современные лекарственные формы препарата хорошо всасываются и создают эффективные концентрации в секрете желез респираторного тракта. В хирургической и эндоскопической практике ацетилцистеин используют также эндотрахеально, путем медленных инстилляций, и при необходимости парентерально - внутримышечно или внутривенно. Действие препарата начинается через 30-60 минут и продолжается в течение 4 ч.

Как отмечалось выше, в отоларингологии также широко используют выраженное муколитическое действие препарата при гнойных синуситах для улучшения оттока содержимого пазух носа. Но у больных с бронхиальной астмой препарат следует использовать с большой осторожностью, так как он может вызывать бронхо-спазм и усугублять состояние пациента. Определенной осторожности также требует использование этого муколитика при остром бронхите, так как за ацетилцистеином замечена способность снижать продукцию лизоцима и IgA и повышать бронхиальную гиперреактивность. У маленьких детей быстрое разжижение мокроты при приеме ацетилцистеина может приводить к так называемому заболачиванию легких. В этой связи при использовании данного препарата должны быть обеспечены условия для адекватного удаления мокроты (постуральный дренаж, вибромассаж, бронхоскопия).

Бромгексина гидрохлорид, производное бензиламина, также характеризуется способностью снижать вязкость мокроты за счет разрушения кислых муцинов геля бронхиального секрета, но менее выраженной. Бромгексин умеренно стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и высвобождение лизосомальных ферментов бронхиальными железами. Большое значение имеет способность бромгексина стимулировать синтез бронхиального сурфактанта, который обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, защищает их от воздействия внешних неблагоприятных факторов, улучшает «скольжение» бронхиального секрета по эпителию слизистой бронхов. Снижение вязкости слизи и улучшение ее скольжения способствует большей эффективности кашля.

В целом фармакологическое действие бромгексина весьма умеренное, при длительном или многократном применении он может накапливаться в организме.

Кумуляция препарата отмечается при почечной недостаточности. Функциональное

состояние печени также оказывает существенное влияние на метаболизм и активность препарата,

В широкой медицинской практике препарат применяют в основном внутрь, но возможно и ингаляционное введение его раствора через небулайзер, а в хирургии — парентеральное введение внутримышечно или внутривенно. После ингаляции 2 мл раствора бромгексина эффект наступает через 20 мин и продолжается в течение 4-8 ч. При муковисцидозе и бронхиальной астме препарат используют с осторожностью, желательнее на фоне бронхолитиков, так как препарат способен сам провоцировать кашлевой рефлекс.

В настоящее время бромгексин вытесняется препаратом его активного метаболита - амброксола гидрохлорида. По клиническому эффекту амброксола гидрохлорид значительно превосходит бромгексин, особенно в отношении способности повышать уровень сурфактанта, так как, помимо стимуляции синтеза сурфактанта, он блокирует его распад. На этом основана его более выраженная по сравнению с бромгексином способность увеличивать мукоцилиарный клиренс, что широко используется во врачебной практике для лечения пневмонии, ателектазов, хронического бронхита. Амброксол назначают внутрь в виде ингаляций (через небулайзер) и парентерально. Склонность к недостаточности синтеза сурфактанта обосновывает приоритетное использование амброксола в неонатологической практике. Мукорегуляторы, также относящиеся к противокашлевым препаратам периферического действия, представлены на фармацевтическом рынке карбоцистеином. Карбоцистеин представляет собой производное цистеина - карбоксиметилцистеин, но имеет ряд совершенно иных характеристик, существенно отличающих его от ацетилцистеина и производных бензиламина.

Карбоцистеин активен только при приеме внутрь. Поступая в железистые клетки слизистой респираторного тракта, карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу, под влиянием которой замедляется продукция кислых муцинов. Это способствует нормализации соотношения нейтральных или кислых муцинов слизи, восстанавливается ее нормальная вязкость и эластичность. На примере флудитека, одного из препаратов карбоцистеина, было показано, что в результате оптимизации соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов между слоем патологической слизи и слизистой оболочкой дыхательных путей образуется новая прослойка слизи с нормальными реологическими свойствами. Именно она контактирует с ресничками мерцательного эпителия, оттесняя вверх старую слизь. Это создает условия для возобновления нормального мукоцилиарного клиренса. Наряду с этим под влиянием карбоцистеина происходит уменьшение числа бокаловидных клеток и тем

самым снижается секреция слизи. Причем этот эффект отмечается на протяжении всех слизистых оболочек организма. Кроме того, карбоцистеин стимулирует регенерацию слизистой оболочки, восстанавливает секрецию IgA, количество сульфгидрильных групп, потенцирует деятельность реснитчатых клеток. Клинический опыт свидетельствует, что карбоцистеин повышает эффективность антибиотикотерапии и хорошо сочетается с ингаляционными кортикостероидами и бронхолитиками.

Учитывая фармакологические особенности карбоцистеина, его применение в педиатрической практике требует соблюдения некоторых предосторожностей. В частности, нежелательно сочетание карбоцистеина с другими лекарственными средствами, подавляющими секреторную функцию бронхиальных желез (противокашлевые препараты центрального действия, макролидные антибиотики, антигистаминные препараты I поколения и др.), не оправдано его назначение при скудном образовании секрета. Необходимо соблюдать осторожность при наличии запоров.

Своеобразие фармакологического действия карбоцистеина обуславливает выбор показаний к его назначению. Препарат показан в первую очередь в начальной стадии острого воспалительного процесса в респираторной системе, когда отмечается значительное увеличение секреции жидкой слизи и характерно повышенное образование бокаловидных клеток. Показанием для назначения карбоцистеина также является хроническое воспаление, сопровождающееся повышенной продукцией слизи с измененными физико-химическими характеристиками, но не гнойной. Так как действие препарата проявляется на всех уровнях респираторного тракта - от слизистой оболочки бронхиального дерева до слизистых оболочек носоглотки, придаточных пазух носа и слизистых оболочек среднего уха - карбоцистеин широко используется не только в пульмонологии, но и в оториноларингологии. Прямым показанием для его назначения является обильное образование слизистого секрета слизистыми оболочками верхних и нижних дыхательных путей. К особым показаниям к применению карбоцистеина у детей первого года жизни

могут быть следующие:

- «влажные» бронхиты, протекающие с обилием жидкой мокроты низкой вязкости и опасностью «заболачивания бронхов»;
- бронхолегочные заболевания с нарушением кашлевого рефлекса (на фоне органических и функциональных поражений ЦНС, черепно-мозговых травм, после оперативных вмешательств на ЦНС и др.);
- застойные бронхиты на фоне врожденных пороков сердца;
- бронхиты на фоне синдрома «неподвижных ресничек», синдрома Зиверта-Картагенера, после интубации, в постоперационном периоде;
- профилактика хронических бронхитов при бронхолегочной дисплазии с целью предупреждения железистого перерождения слизистой оболочки.

Таким образом, большой арсенал противокашлевых препаратов периферического действия, существенно различающихся по своим фармакологическим характеристикам, позволяет осуществлять гибкий рациональный и целенаправленный выбор наиболее адекватной противокашлевой терапии острого кашля у детей.

## Литература

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*, М.: Медицина, 1993; 1:214.
  2. *Руководство по медицине. Диагностика и терапия*, Под ред. Р. Беркоу. М.: Мир, 1997; 1:405-10.
  3. *Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей под редакцией В.В. Ерохи-на, Л.К. Романовой*. М.: Медицина, 2000; 496 с.
  4. Barlett J.G. *Management of Respiratory Tract Infections*. Philadelphia 2001; p. 142-65.
  5. Самсыгина Г.А. *Противокашлевая терапия: рациональный выбор. В мире лекарств*. 1999; 2 (4): 14-8.
  6. Самсыгина Г.А. *Лечение кашля у детей. Педиатрия*. 2004; 3: 84-92.
  7. *Руководство по медицине. Диагностика и терапия/под ред. Р. Беркоу. М*, 1997; 1: 405-10.
- «Педиатрия», том 7, № 2, 2005. л