

УДК 616.24-008.41-053.2-08:615.233

*О.М. Охотнікова, О.В. Поночевна*

## Можливості комбінованого муколітика — сиропу Пектолван Ц щодо збільшення ефективності антибіотикотерапії гострих респіраторних інфекцій у дітей\*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

doi 10.15574/SP.2017.88.74

Поширеності захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей сприяють анатомо-функціональні особливості дихальної системи і висока обтяженість алергологічного анамнезу. Порушення процесу фізіологічного очищення дихальних шляхів відбувається як при надмірному утворенні мокротиння, так і при недостатньому. Основною терапії захворювань, що супроводжуються кашлем, є етіотропне лікування — протикашльові або відхаркувальні препарати. Пектолван Ц бере участь у формуванні місцевої імунної відповіді, ефективний у гостру фазу запалення, має хорошу переносимість і безпечність, сприяє скороченню термінів одужання.

**Ключові слова:** кашель, діти, муколітичні препарати, Пектолван Ц.

### **Possibilities of combined mukolytic syrup Pektolvan C to increase the antibiotic therapy efficiency in children with acute respiratory infections**

*E. Okhotnikova, E. Ponochevna*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Respiratory system anatomical and functional peculiarities and highly burdened allergic history contribute to the high prevalence rate of the lower respiratory tract diseases in children. The violation of physiological process of airway clearing is observed both in case of excessive and low sputum production. The basic treatment of diseases with cough is causal treatment that includes antitussive medications or expectorants. Pektolvan C is involved in local immune response and efficient during the acute phase of inflammation, has a good tolerability and safety, and contributes to time reduction of recovery.

**Key words:** cough, children, mucolytic agents, Pektolvan C.

### **Возможности комбинированного муколитика — сиропа Пектолван Ц относительно увеличения эффективности антибиотикотерапии острых респираторных инфекций у детей**

*Е.Н. Охотникова, Е.В. Поночевная*

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Распространенности заболеваний нижних дыхательных путей у детей способствуют анатомо-функциональные особенности дыхательной системы и высокая отягощенность аллергологического анамнеза. Нарушение процесса физиологического очищения дыхательных путей происходит как при избыточном образовании мокроты, так и при недостаточном. Основой терапии заболеваний, сопровождающихся кашлем, является этиотропное лечение — противокашлевые или отхаркивающие препараты. Пектолван Ц принимает участие в формировании местного иммунного ответа, эффективен в острую фазу воспаления, обладает хорошей переносимостью и безопасностью, способствует сокращению сроков выздоровления.

**Ключевые слова:** кашель, дети, муколитические препараты, Пектолван Ц.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найбільш поширеними захворюваннями у дітей, складаючи до 90% усієї інфекційної патології у дитячому віці. Щорічно в Україні реєструється 4–4,8 млн випадків ГРВІ та грипу [2]. Рівень захворюваності на ГРВІ перевищує рівень усіх інших інфекцій серед дітей у 7–7,5 разу, що у 1,5–3 рази більше, ніж у дорослих [4]. Аналіз статистичних даних показує, що ураження нижніх дихальних шляхів реєструється у 20% хворих на ГРВІ, причому більшість з них складають бронхіти різної етіології [9].

Високої поширеності бронхітів сприяють анатомо-функціональні особливості дихальної системи у дітей, такі як інтенсивне кровопостачання, вузький просвіт бронхів, повільний рух слизу в бронхах і низький рівень імунітету. Наслідком дії цих факторів є швидке висна-

ження захисних механізмів і розвиток запального процесу у стінці бронхів із частковою або повною їх обструкцією. Висока обтяженість сімейного та індивідуального анамнезу з алергії також сприяє розвитку бронхітів у дітей [1,9].

Етіологія гострого та рецидивного бронхітів у більшості дітей пов'язана з інфекційними агентами — парагрипом, грипом, респіраторно-синцитіальним вірусом (РСВ), аденовірусами, пневмококом, гемофільною паличкою. Можливий розвиток позалікарняних бронхітів внаслідок дії внутрішньоклітинних збудників, у тому числі *Mycoplasma*, *Chlamidophila pneumoniae* (до 15–25%), здатних до тривалої персистенції у клітинах епітелію дихальних шляхів [6]. Нові технології визначення респіраторних вірусів показали, що віруси, особливо риновіруси (РВ), є причиною великої частоти

\*Опубликовано: Современная педиатрия. — 2017. — №8 (88). — С. 74–80.

обструктивних порушень. Наявність РВ, як і РСВ, підвищує ризик розвитку астми у дітей у разі перебігу з помірною або важкою інфекцією нижніх дихальних шляхів. Респіраторно-синцитіальний вірус викликає важчі захворювання, особливо при поєднанні РСВ і людського бокавірусу [3,6].

У патогенезі бронхітів велике значення має тропність етіологічних чинників до епітелію дихальних шляхів. Відповіддю на їх вплив є розвиток запальної реакції з гіперсекрецією слизу [13].

Процес фізіологічного очищення дихальних шляхів називається мукоциліарним кліренсом (МЦК). У здорових дітей МЦК є основним механізмом очищення трахеобронхіального дерева. Виведення бронхіального вмісту забезпечується перистальтичними скоординованими рухами дрібних бронхів і війок миготливого епітелію. Здорова людина за добу продукує від 10–15 до 100–150 мл бронхіального секрету. Процес утворення секрету та його виведення є однією із захисних функцій органів дихання. У клінічній практиці зазвичай користуються терміном «мокротиння», яке являє собою суміш бронхіального секрету і слини. Бронхіальний секрет у чистому вигляді можна отримати тільки під час бронхоскопії. Підвищення в'язкості мокротиння порушує координовану роботу МЦК. На функцію миготливого епітелію негативно впливають токсини вірусів і бактерій. У результаті порушення дренажної функції бронхів рефлекторно виникає кашель, роль якого полягає у фізіологічному очищенні дихальних шляхів від патологічних речовин. Однак, на відміну від МЦК, кашель має допоміжне значення в очищенні трахеобронхіального дерева. Кашель є першою ланкою в ланцюгу елементів, спрямованих на поліпшення роботи МЦК [1,2,13]. Порушення МЦК відбувається як при надмірному утворенні мокротиння, так і при недостатньому, що призводить до застою мокротиння (мукостазу), внаслідок чого страждає дренажна функція бронхів і порушується вентиляційна функція легень, знижується ефективність захисних механізмів — мукоциліарного транспорту і кашлю, наростає колонізація бронхів патогенною мікрофлорою. Порушення транспорту мокротиння призводить до підтримки і прогресії запалення, а отже і до бронхообструкції [13].

Одним із клінічних проявів гіперреактивності дихальних шляхів є кашель. У формуванні кашльового рефлексу беруть участь:

- кашльові рецептори, розташовані по ходу гортані, трахеї, бронхів, плеври, слухового проходу, порожнини носа, приносних пазух, глотки, перикарда, діафрагми, шлунка;
- аферентні нерви;
- кашльовий центр, розташований у довгастому мозку;
- еферентні нерви;
- дихальні м'язи [9,15].

У дітей раннього віку, у зв'язку із морфофункціональними особливостями органів дихання, кашльовий рефлекс недосконалий. Тому при інфекціях дихальних шляхів у новонароджених і дітей перших місяців життя кашель часто відсутній. Крім того, кашель може бути причиною відмови від їжі, відрижки і блювання, а в деяких випадках не виконується дренажна функція дихальних шляхів [9].

При пошкодженні миготливого епітелію порушується бар'єрна функція бронхіального дерева, що створює умови для скупчення в бронхах в'язкого слизу. Трофічні розлади, що виникають разом із порушенням місцевої імунної відповіді та обмеженням дренажної функції бронхів різного калібру, полегшують контамінацію дихальних шляхів бактеріальної флорою із розвитком глибоких некротичних процесів у стінці бронха. Поширення запального процесу на підслизовий і м'язовий шари в умовах застою бронхіального секрету та ослаблення факторів місцевого захисту може призводити до поширення запалення, тобто до пневмонії, або до утворення рубців і деформації бронхіального дерева, тобто до хронізації процесу [3].

Лікування бронхітів включає етіотропну, патогенетичну і симптоматичну терапію. Так, при вірусній етіології гострого простого бронхіту лікування переважно спрямоване на розрідження та евакуацію мокротиння. Із цією метою залежно від характеру кашлю призначають муколітичні препарати і відхаркувальні засоби [5]. З обережністю треба ставитися до застосування у дітей таких засобів, як йодид калію, гідрокарбонат натрію, препаратів термопсису, оскільки вони стимулюють відхаркування за рахунок трансудації плазми і посилення перистальтики дрібних бронхів, що, у свою чергу, провокує розвиток синдрому бронхіальної обструкції. Також не показані у терапії бронхіту препарати, що впливають на кашльовий центр [4,7].

Для поліпшення дренажної функції бронхів і реологічних властивостей мокротиння при підвищенні продукції густого в'язкого секрету

використовують мукоактивні препарати — муколітики і мукорегулятори (амброксол, карбоцистеїн та інші). Ці препарати зменшують в'язкість мокротиння, покращують мукоциліарний транспорт і зменшують адгезію бактерій (*Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*) до епітеліальних клітин дихальних шляхів. Їх дія не обмежується тільки впливом на компоненти секрету. Деякі з них мають протизапальні, а також прямі та непрямі антиоксидантні властивості [13]. Прямі антиоксидантні властивості мукоактивних препаратів (N-ацетилцистеїну, карбоцистеїну, амброксолу) пов'язані з їх здатністю до взаємодії з електрофільними групами вільних радикалів.

Одним з найчастіше використовуваних мукоактивних препаратів є амброксол — лікарський засіб, який належить до класу муколітиків. Цей препарат, як відомо, є активним метаболітом бромгексину — синтетичного похідного алкалоїду вазіцину. Амброксол — це активна речовина з довгою історією, яка впливає на фізіологічну продукцію та транспортування слизу у бронхах. Отже, амброксол є «секретолітичною терапією при гострих і хронічних захворюваннях бронхолегеневої системи, що пов'язані з ненормальною секрецією слизу та порушенням його транспорту». Механізм дії амброксолу є багатофакторним.

Амброксол діє безпосередньо на миготливі епітеліоцити, змінюючи реологічні властивості слизу, тим саме поліпшуючи секрецію слизової оболонки дихальних шляхів і збільшуючи МЦК. Механізм дії амброксолу пов'язаний зі стимуляцією утворення трахеобронхіального секрету зниженої в'язкості за рахунок зміни хімізму його мукополісахаридів. Головною фармакологічною властивістю препарату є стимулювання синтезу компонентів сурфактанту, тобто продукції фосфатидилхоліну з накопиченням пластинчастих тіл в альвеолоцитах 2 типу [16]. Амброксол, таким чином, стимулює продукцію сурфактанту, підвищуючи його синтез, секрецію і гальмуючи його розпад. Функціональна роль сурфактанту полягає не тільки в його здатності знижувати поверхневий натяг в альвеолах, але й збільшувати легеневий комплаєнс для запобігання ателектазу в кінці видиху. Крім того, сурфактант, як поверхнево-активна речовина, відіграє важливу роль у «механічному» захисті легень, ефективно очищуючи їх від вдихуваних патогенів та токсичних речовин [6], підвищує активність мононуклеарних фагоцитів, є потенційним інгібіто-

ром активації протеолітичних ферментів вірусів і містить такі антиоксидантні молекули, як супероксиддисмутаза і каталаза [18,19]. Ці сурфактант-асоційовані ферменти активують як пряму дію амброксолу на кисневі радикали, так і здатність його впливати на запальні клітини дихальних шляхів і таким чином запобігати пошкодженню останніх молекулами перекисного окислення [16].

Сурфактант, як один із компонентів місцевого захисту легень, перешкоджає проникненню в клітини епітелію патогенних мікроорганізмів. Також він посилює активність війок миготливого епітелію, що в поєднанні з поліпшенням реологічних властивостей бронхіального секрету призводить до ефективного очищення дихальних шляхів, допомагаючи хворому добре відкашлювати мокротиння [20]. Стимулюючи продукцію сурфактанту, амброксол позитивно впливає на перебіг захворювань, що пов'язані з дефіцитом сурфактанту, через альтернативні клітинно-специфічні модуляції експресії білків сурфактанту.

Останніми роками з'явилися публікації про протизапальні та антиоксидантні властивості амброксолу [18], які можна пояснити його впливом на вивільнення кисневих радикалів і втручанням у метаболізм арахідонової кислоти у вогнищі запалення. Амброксол виявляє антиоксидантну активність завдяки прямому очищенню і захисту клітинних структур від реактивних видів кисню, інгібує прозапальні медіатори лейкоцитів. Терапевтичний вплив амброксолу на опосередковане нейтрофілами пошкодження тканин при гострому запаленні обумовлений пригніченням виділення еластази, зменшенням накопичення гіпохлорної кислоти, а також пригніченням активності мієлопероксидази і відновленням антиелазазної активності  $\alpha 1$ -інгібітору протеїназ ( $\alpha 1$ -анти-трипсину) [19]. Амброксол здатний інгібувати вивільнення гістаміну, лейкотрієнів і цитокінів із лейкоцитів та опасистих клітин, тим саме впливаючи на розвиток реакції гіперчутливості негайного типу. Взаємодіючи з базофілами, моноцитами і нейтрофілами, амброксол здатний впливати на пізню фазу запалення, у тому числі і в тканинах за межами легень. У базофілах амброксол інгібує не тільки вивільнення гістаміну, але й утворення інтерлейкіну-1 (IL-1) та інтерлейкіну-3 (IL-3). У гранулоцитах препарат здатний зменшувати утворення супероксид-аніону і лейкотрієну В<sub>4</sub> [3,8]. У деяких дослідженнях [8] показано, що амброксол

зменшує продукцію мононуклеарними клітинами фактору некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерферону- $\gamma$ . Він пригнічує синтез TNF- $\alpha$ , інтерферону- $\gamma$  та IL-2, IL-12 також у бронхоальвеолярній рідині, що максимально виразне на 3–4-у добу захворювання, а також підвищує рівень IL-6 у бронхоальвеолярній рідині на 4–6-у добу хвороби [8]. Крім того, амброксол впливає на рівень імуноглобулінів А та G (IgA, IgG) в ній та інгібує активацію фосфоліпази A2 [8].

Встановлений вплив амброксолу на реплікацію вірусів грипу А при експериментальній вірусній інфекції у мишей. Виявилось, що препарат значно пригнічує розмноження вірусів і підвищує виживаність заражених мишей. При цьому найбільш виразний ефект спостерігався при дозі амброксолу 10 мг/кг на добу, тоді як більш високі дози були менш ефективними [18].

Переваги, зумовлені протизапальною та антиінфекційною дією амброксолу, посилюються також потужними знеболювальними властивостями цієї молекули, що пов'язані з блокуванням натрієвих каналів сенсорних нейронів, як і в інших місцевих анестетиків. Місцеві анестезіологічні властивості амброксолу були описані в 1977 році, але лише нещодавно було пояснено основний молекулярний механізм даного ефекту [12,17]. Враховуючи знеболювальний ефект, амброксол може бути ефективним у послабленні болю, асоційованому з інфекціями верхніх дихальних шляхів. Так, за результатами постмаркетингового дослідження ефективності сиропу від кашлю з амброксолом встановлено доцільність його використання не тільки як муколітичного засобу, але й такого, що заспокоює кашель у разі подразнення горла (43%), сприяє ліквідації подразнення горла (15%), знімає болючість у горлі (28%) [22]. Антифібротичні властивості амброксолу в умовах тривалого курсу застосування (3 місяці) виявлені у хворих, які отримували променевоу терапію після лобектомії з приводу раку легень [1].

Широкий діапазон досліджень токсичності амброксолу гідрохлориду проводився у період з 1973 по 1986 роки [18]. Усі необхідні кінцеві точки токсичності були адекватно і ретельно розглянуті. Як показали групи відновлення, всі спостережувані побічні ефекти були зворотними. Амброксол не був ембріотоксичним та тератогенним у пероральних дозах до 3000 мг/кг у щурів та 200 мг/кг у кроликів. Крім того, це

не впливало на фертильність та постнатальний розвиток цих тварин. Цей препарат не був мутагенним у мікроядерному тесті Ames і кістковому мозку мишей. Загалом амброксол є ретельно дослідженим препаратом з добре встановленим сприятливим профілем безпеки у тварин, що підтверджено широкомасштабним терапевтичним застосуванням у людей [18].

Розмаїття механізмів дії, що притаманні амброксолу, чітко демонструє його терапевтичний потенціал, який не обмежується тільки мукоактивними властивостями.

Муколітики, на відміну від відхаркувальних засобів, розріджують мокротиння, впливаючи на молекулу муцину [20] (табл. 2).

Карбоцистеїн являє собою похідне цистеїну — карбоксиметилцистеїну, що має низку зовсім інших характеристик, які істотно відрізняють його від ацетилцистеїну. Карбоцистеїн зменшує число келихоподібних клітин і знижує секрецію слизу, нормалізує кількісне співвідношення кислих і нейтральних сіаломуцинів секрету, відновлює в'язкість та еластичність слизу. Він сприяє регенерації слизової оболонки дихальних шляхів, нормалізує структуру, активує діяльність миготливого епітелію, що покращує МЦК.

Карбоцистеїн чинить муколітичний ефект, оскільки змінює в'язкість бронхіального секрету, і мукорегуляторний ефект, збільшуючи синтез сіаломуцинів [5]. Мукорегуляторна дія пов'язана з активацією сілової трансферази — ферменту келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів, що формують склад бронхіального секрету. При цьому відбувається зниження синтезу нейтральних і підвищення продукції кислих муцинів, що відновлює баланс між сілофукомуцинами, збільшуючи плінність слизу та його видалення [7].

Мукорегуляторна дія карбоцистеїну також пов'язана зі збільшенням транспорту іонів хлору в епітелії дихальних шляхів, що впливає на вміст води в слизовому шарі, нормалізує МЦК і сприяє видаленню мокротиння [6]. Під дією карбоцистеїну відбувається регенерація слизової оболонки і відновлення її структури, зменшення гіперплазії та нормалізація кількості келихоподібних клітин, особливо в термінальних бронхах, і стимуляція рухової функції в'язкого епітелію дихальних шляхів.

Карбоцистеїн відновлює секрецію імунологічно активного секреторного імуноглобуліну А (sIgA) і кількість сульфгідрильних груп компонентів слизу (імуномодулююча дія), що особ-

ливо важливо у дітей з повторними респіраторними інфекціями і висуває карбоцистеїн на перший план серед найсучасніших і перспективних мукоактивних препаратів [12,18]. IgA становить приблизно 15–20% загального пулу імуноглобулінів крові. Він також виявляється в слизу, який утворюється у шлунку, легенях і кишечнику, що захищає від зв'язування мікробів з епітеліальними клітинами респіраторного і травного трактів. Він існує у двох формах: IgA1 (90%) і IgA2 (10%), які відрізняються за структурою. IgA1 виявляється в сироватці і продукується В-лімфоцитами кісткового мозку, тоді як IgA2 продукується В-лімфоцитами слизових оболонок і секретується в молозиво, материнське молоко, слізну рідину і слину [5]. Рівень IgA у людини змінюється залежно від його віку, факторів зовнішнього середовища і стану здоров'я. З віком цей показник зменшується. Так, у дітей віком від 0 до 3 років вміст IgA у слині дорівнює 370–670 мкг/мл, а з 8 років і у дорослих нормальним рівнем вважається 115,3–299,7 мкг/мл [11].

Натепер доведено протизапальну дію карбоцистеїну: він знижує експресію антигена ICAM-1 у легенях, тим саме пригнічує розвиток риновірусної інфекції, що є потужним індуктором синтезу прозапальних цитокінів, включаючи IL-1, IL-6 та IL-8. Крім того, карбоцистеїн знижує ураження клітин фарингеального епітелію бактеріями, зокрема пневмококом [21]. Антиоксидантну дію карбоцистеїну обумовлено зменшенням внутрішньоклітинного окислення в епітеліальних клітинах дихальних шляхів. Карбоцистеїн підвищує ефективність антибактеріальної терапії, добре поєднується з інгаляційними глюкокортикостероїдами і бронхолітиками. Дія препарату проявляється на всіх рівнях респіраторного тракту – як на рівні слизової оболонки бронхіального дерева, так і носоглотки, приносних пазух і середнього вуха. Прямим показанням до застосування карбоцистеїну є кашель із в'язким мокротинням, що погано відкашлюється [7].

Значення антибіотикотерапії гострих респіраторних інфекцій бактеріальної етіології важко переоцінити. Однак широке нераціональне їх застосування призводить до зростання рівня резистентності та зменшення ефективності етіотропної терапії антибіотиками. Більше того, близько 99% усіх бактерій існують на Землі у формі біоплівки. Біоплівки – це форма організації життєдіяльності мікроор-

ганізмів. Біоплівки створюються бактеріями і складаються безпосередньо з клітин бактерій та матриксу – скелету, який утримує усі бактерії в одній структурі. Метою існування біоплівки є захист наявних у ній мікроорганізмів від зовнішніх факторів: дії температур, висушування, ультрафіолетового випромінювання, а також гуморальних та клітинних чинників захисту макроорганізму.

Саме тому в сучасних умовах надзвичайно важливим є раціональне, продумане призначення антибіотиків, що дозволяє максимально реалізувати їх протимікробну активність.

Завдяки специфічним властивостям амброксолу та карбоцистеїну, можна позитивно впливати на ефективність антибіотикотерапії.

Амброксол пригнічує колонізацію інфекційних агентів, реплікацію деяких вірусів, знижує тропність бактерій до епітеліальних клітин дихальних шляхів і збільшує фармакологічну дію антибіотиків. Одночасне застосування амброксолу збільшує ефективність антибіотиків при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів. У дослідженні, де вивчалась ефективність лікування дітей із позалікарняною пневмонією з використанням орального еритроміцину та амоксициліну, при додаванні амброксолу гідрохлориду було показано клінічне поліпшення симптоматики після 3–4 днів прийому комбінованої терапії [11]. Ці результати пояснювалися не тільки безпосереднім впливом амброксолу на взаємодію фагоцитуючих клітин з бактеріальним агентом, але й збільшенням концентрації антибіотику в бронхіальному секреті і легеневої тканині. Цей ефект, як було показано в інших дослідженнях [14], спостерігається при використанні антибіотиків різних груп (пеніцилінів, цефалоспоринових та макролідів), і це, ймовірно, зумовлене тим, що амброксол може впливати на альвеолярну і бронхіальну прохідність. Принципи та співавт. [17] вивчали взаємодію амброксолу та антибіотиків (амоксициліну, ампіциліну, еритроміцину) у дітей із гострими інфекціями нижніх дихальних шляхів. У дітей, що приймали амброксол та антибіотики, спостерігалось значне клінічне та рентгенологічне покращання порівняно з дітьми, які отримували тільки антибіотики. Незважаючи на те, що амброксол не зареєстрований для використання в оториноларингологічній практиці, результати дослідження, проведеного у дітей з отитом [22], свідчать про те, що амброксол позитивно вплинув на низку об'єктивних показників (наприклад,

непрозорість барабанної перетинки середнього вуха, тимпанограму, гіпоакусію), а також клінічні прояви (зокрема відчуття закупорки вух, утруднення носового дихання і ринорею). У дітей із синуїтами лікування амброксолом призводило до скорочення тривалості протизапального лікування та антибіотикотерапії [22].

Амброксол також захищає цілісність тканини, пригнічуючи колонізацію інфекційних агентів за рахунок зниження адгезії бактерій до епітеліальних клітин дихальних шляхів. Цей ефект досягається не лише шляхом активації мукоциліарного транспорту, але й за допомогою модифікації мембранних рецепторів клітин і клітинних поверхневих електричних потенціалів [20]. Також цікавою є здатність амброксолу збільшувати фармакологічну активність антибіотиків і зменшувати утворення біоплівки штамми *P. aeruginosa*, діючи на їх геном і рівень активності ферментів [9,15].

Вплив амброксолу на біоплівки, що утворені мукоїдними штамми *P. aeruginosa*, проявляється також у порушенні їх мікроструктури і товщини, що продемонстровано даними електронної мікроскопії. Число бактеріальних колоній в інтубаційних трубках у тварин, яких лікували амброксолом, було значно нижчим порівняно із суб'єктами, які отримували фізіологічний розчин на 4-й і 7-й день від початку терапії. Цитокінова відповідь, а саме рівень інтерферону- $\gamma$  і співвідношення вмісту  $\text{INF-}\gamma$  та інтерлейкіну-10, також були менш виразними після терапії амброксолом. В іншому експериментальному дослідженні терапія амброксолом зменшувала товщину біоплівки, збільшувала її порозність і знижувала середню дистанцію дифузії. Крім того, амброксолу властива значна антагоністична активність щодо механізму формування біоплівки [10,16].

Окрім того, в останні роки був показаний вплив амброксолу на реплікацію вірусів грипу А при експериментальній вірусній інфекції у мишей. Встановлено, що амброксол значно пригнічує розмноження вірусів і суттєво підвищує виживання заражених мишей. При цьому найвиразніший ефект спостерігався при дозі амброксолу 10 мг/кг на добу, тоді як більш високі дози були менш ефективними [18].

Є дані, що вказують на наявність фармакокінетичного синергізму між карбоцистеїном і антибіотиками, що дозволяє останнім легко проникати через гемато-бронхіальний бар'єр [12,21]. Асоціація антибіотика (зокрема амоксициліну) та карбоцистеїну визначає збільшен-

ня концентрації антибіотика у бронхіальному секреті (у тому числі гнійному), забезпечує антибактеріальну дію в короткий термін із значущою терапевтичною перевагою [12].

Отже, існують достовірні наукові дані про здатність амброксолу і карбоцистеїну підвищувати концентрацію антибіотиків у бронхіальному секреті та легеневій тканині. Важливе значення має властивість амброксолу руйнувати біоплівку та запобігати їх утворенню.

Поява препаратів з фіксованою комбінацією молекул амброксолу і карбоцистеїну стала новим кроком у терапії багатьох бронхообструктивних захворювань і розширила можливості мукоактивної терапії [15].

Комбінований муколітик сироп Пектолван Ц при асоційованому застосуванні з антибіотиками дозволяє підвищити ефективність антибіотикотерапії, що проводиться.

У цьому плані увага лікарів спрямована на препарат Пектолван Ц, до складу якого входять амброксолу гідрохлорид та карбоцистеїн. Випускається він у вигляді сиропу у флаконі по 100 мл (у 5 мл сиропу міститься 15 мг амброксолу гідрохлориду та 100 мг карбоцистеїну). Препарат має приємний аромат полуниці, не містить спирту, що робить його застосування безпечним у дітей. Показаннями до призначення Пектолвану Ц є: гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів, які супроводжуються утворенням секрету, що важко відділяється, а саме хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонія, бронхоектатична хвороба, респіраторний дистрес-синдром, лікування ускладнень після хірургічних втручань на легенях.

Зважаючи на супровідні речовини (глюкоза, сорбіт, аспартам), що містяться у сиропі, хворим на деякі метаболічні захворювання слід уникати прийому даної форми препарату.

Існує велика база даних щодо використання амброксолу і карбоцистеїну, які свідчать про їх значну безпечність і добру переносимість [18,20]. Їхні можливі побічні явища добре відомі, відповідні попередження і застереження зазначені в інструкції.

Отже, амброксол і карбоцистеїн володіють різноманітними та незалежними механізмами дії. Усі наведені дані свідчать про те, що одночасне застосування амброксолу і карбоцистеїну, у складі сиропу Пектолван Ц, окрім підвищення мукоактивної дії, дозволяє реалізувати ряд наступних ефектів: імуномодуючу дію, антиоксидантну активність, підвищення проник-

нення антибіотиків у бронхіальний секрет та слизову оболонку бронхів, руйнувати біоплівки та запобігати їх утворенню.

Таким чином, Пектолван Ц може бути рекомендований як комбінований муколітик для

більш ефективного розрідження та виведення в'язкого мокротиння з трахеобронхіального дерева, а також з метою підвищення ефективності антибіотикотерапії ГРІ, спричинених бактеріальною флорою.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. Кашель: диагностика и лечение (Лекция для врачей) / И.Г. Березняков. — Киев, 1998. — 28 с.
2. Буряк В.Н. Особенности терапевтической тактики при остром бронхите у детей / В.Н. Буряк // Здоров'я України. — 2014. — Тематичний номер, вересень. — С. 44—45.
3. Горленко О.М. Кашель как симптом, шляхи корекції / О.М. Горленко, О.Ю. Александров, М.Я. Александрова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — №2 (03). — С. 51—54.
4. Досвід застосування препарату Пектолван Ц в комплексній терапії бронхолегеневих захворювань у дітей / Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Мика М.Ю., Марушко Є.Ю. // Здоров'я України. — 2015. — Тематичний номер, грудень. — С. 48—50.
5. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему / О.В. Зайцева // РМЖ. — 2003. — Т.11, №1. — С.40—42.
6. Кривопустов С.П. Комбінована мукоактивна терапія захворювань дихальних шляхів у дітей, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету / С.П. Кривопустов // Здоровье ребенка. — 2017. — Т.12, №2. — С. 33—35.
7. Майданник В.Г. Коментар до протоколів лікування гострих бронхітів у дітей / В.Г. Майданник // ПАГ. — 2005. — №5. — С.45—48.
8. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко // РМЖ. — 2002. — Т.10, №4. — С.23—27.
9. Охотникова Е.Н. Бронхообструктивный синдром инфекционного и аллергического генеза у детей: сложности дифференциальной диагностики и выбора муколитической терапии / Е.Н. Охотникова // Современная педиатрия. — 2012. — №2 (42). — С. 76—80.
10. Охотникова О.М. Пріоритетні напрямки підвищення ефективності мукоактивної терапії у лікуванні бронхолегеневих захворювань дітей / О.М. Охотникова, О.В. Поночевна // Современная педиатрия. — 2017. — №4 (84). — С. 41—47.
11. Поночевна О.В. Ефективність використання Пектолвану Ц в терпії захворювань нижніх дихальних шляхів інфекційного та алергічного генезу у дітей молодшого шкільного віку / О.В. Поночевна // Збірник наук. пр. співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. — 2014. — Вип.23, кн.3. — С.353—357.
12. Симонова О.И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы / О.И. Симонова // Вопросы совр. педиатрии. — 2014. — Т.13, №1. — С. 26—32.
13. Сорока Ю.А. Муколитическая терапия в педиатрической практике / Ю.А. Сорока, И.Н. Прохорова // Клінічна педіатрія. — 2010. — №1(22). — С. 9—15.
14. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия: практическое руководство / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлова. — Москва, 2000. —С. 89—90.
15. Юлиш Е.И. Патогенетические обоснования назначения муколитических средств при респираторных заболеваниях у детей / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2015. — №1 (60). — С. 12—15.
16. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood / Davide Paleari, Giovanni A Rossi, Gabriele Nicolini [et al.] // Expert Opin. Drug Discov. — 2011. — Vol.6(11). — P.1203—1214.
17. Comparison between penetration of amoxicillin combined with carbocysteine and amoxicillin alone in pathological bronchial secretions and pulmonary tissue / Braga P.C., Scaglione F., Scarpazza G. [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol Res. — 1985. — Vol.5(5). — P.33—40.
18. Malerba Mario Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update / Mario Malerba, Beatrice Ragnoli // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. — 2008. — Vol.4(8). — P.1119—1129.
19. Multicenter study on the treatment of secretory otitis media with Ambroxol. Importance of a surface-tension lowering substance. 4th Cong of the European Society of Pneumology (SEP) — New Aspects in the Treatment of Pneumology and Upper Airways Diseases, Milan & Stresa 23 — 28 September 1985 / Passali D., Zavattini G., Calogero B. [et al.] // Respiration. — 1987. — Vol.51 (Suppl 1). — P. 52—9.
20. Rogers D. F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases / D. F. Rogers // Respir. Care. — 2007. — №52. — P. 1176—1193.
21. S-carboxymethylcystein inhibits the attachment of Streptococcus pneumoniae to human pharyngeal epithelial cells / Gulcin Cakan, Mustafa Turkoz, Tolga Turan [et al.] // Microbial Pathogenesis. — 2003. — Vol.34. — P. 261—265.
22. The use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in nasal and paranasal sinuses in children / Golusinski W., Szmeja Z., Szyfter W. [et al.] // Otolaryngol Pol. — 1996. — Vol.50 (6). — P. 599—606.

## Сведения об авторах:

**Охотникова Елена Николаевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ». Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 236-21-97.

**Поночевная Елена Викторовна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 21.08.2017 г.

оновлений\*

# Пектолван Ц

Пектолван



Ц покращення реологічних властивостей бронхіального слизу<sup>1</sup>

Ц значна активізація дренажної функції бронхів<sup>1</sup>

Ц підсилення ефектів антибіотиків<sup>1</sup>

Скорочена інструкція для медичного застосування: Пектолван Ц - комбінований лікарський засіб, до складу якого входять амброксолу гідрохлорид та карбоцистеїн. Лікарська форма: сироп. Фармакотерапевтична група: муколітичні засоби. Комбінації. Код АТХ R05CB10. Фармакологічні властивості. Пектолван Ц - комбінований муколітичний і відхаркувальний засіб, що містить збалансовану комбінацію двох медичних інгредієнтів - амброксолу та карбоцистеїну. Показання: гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів, які супроводжуються утворенням секрету, що важко відділяється: ХОЗЛ; пневмонія; бронхіальна астма з тяжким відходженням мокротиння; бронхоектактична хвороба; респіраторний дистрес-синдром; лікування ускладнень після оперативних втручань на легенях; при догляді за трахеостомою; до і після бронхоскопії. Запальні захворювання середнього вуха та придаткових пазух. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення. Спосіб застосування:

**Дітям від 2 до 6 років - по 2,5 мл 2-3 рази на добу.**

**Дітям віком від 6 до 12 років - по 5 мл 2-3 рази на добу.**

**Дорослим та дітям віком від 12 років - 10 мл 3 рази на добу.**

Побічні ефекти: реакції гіперчутливості, шкірний висип, нудота, діарея.

Умови зберігання: **зберігати при температурі не вище 25°C**. Не охолоджувати. Термін придатності після розкриття флакону 60 днів при температурі не вище 25°C.

\* - мається на увазі зміна дизайну упакувань лікарського засобу Пектолван Ц, вилучення зі складу лікарського засобу барвників та зміна умов зберігання згідно з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Пектолван Ц сироп. 1- Охотнікова О.М. Пріоритетні напрямки підвищення ефективності мукоактивної терапії у лікуванні бронхолегеневих захворювань у дітей.

Для отримання більш детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Виробник: ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080, Україна, тел.: 044-496-87-87, e-mail: info@farmak.ua

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

РП № UA/10675/01/01 від 10.08.2018