



Кривопустов С.П.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Комбінована мукоактивна терапія захворювань дихальних шляхів у дітей, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:158-61. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99773

Резюме. В статті докладно розглянуті механізми терапевтичної дії різних мукоактивних засобів. Наведені сучасні підходи до мукоактивної терапії захворювань дихальних шляхів у дітей, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету. При цьому обґрунтована доцільність поєднаного використання лікарських засобів, що мають різний механізм мукоактивної дії, — амброксолу та карбоцистеїну. Крім того, це сприятиме підвищенню ефективності антибіотикотерапії захворювань дихальних шляхів.

Ключові слова: амброксол; діти; захворювання дихальних шляхів; карбоцистеїн

Інфекційні захворювання дихальних шляхів є найпоширенішими у дітей. Вони нерідко супроводжуються кашлем та утворенням мокротиння.

Як відомо, кашель є захисним рефлексом, що спрямований на відновлення прохідності трахеобронхіальної системи шляхом видалення надлишку секрету, мокротиння. Ефективність цієї дренажної функції багато в чому зумовлюється кількістю та реологічними властивостями мокротиння (Абатуров А.Е., 2006).

При курації дитини з кашлем клініцист щоразу повинен визначити, яке значення має цей симптом саме у даного пацієнта — захисне або патологічне, чи є необхідність у лікарських засобах, що впливають на кашель, і, якщо така потреба є, які лікарські засоби найбільш доцільні у конкретного пацієнта. Це, зокрема, стосується дітей із бронхітом, пневмонією, риносинуситом та ін.

У дитини може бути вологий кашель, обумовлений секретом, що накопичується в дихальних шляхах. Характеристика кашлю залежить від таких властивостей трахеобронхіального секрету, як в'язкість, еластичність і текучість. У цілому мокротиння може бути різним за кількістю, рідким або густим, безбарвним або жовтим. Важливо пам'ятати, що жов-

тий колір мокротиння не є вірогідною ознакою бактеріальної етіології захворювання.

За будь-яких умов лікар має приділяти велику увагу характеристиці повітря, яким дихає дитина, його вологості, адекватному надходженню рідини до організму дитини. Терапевтичний підхід при кашлі має завжди акцентуватися на запобіганні поліпрагмазії. Грамотний патогенетичний підхід до лікування вимагає від клініциста ґрунтовних знань з патогенезу захворювання та клінічної фармакології.

У випадках, якщо захворювання дихальних шляхів супроводжується утворенням в'язкого секрету, що важко відділяється, відповідна муколітична терапія має бути адекватною для даної клінічної ситуації. Доцільно при цьому розглядати комбіновану терапію з використанням різних лікарських засобів, які мають різні механізми розрідження в'язкого мокротиння.

Загальновідомо, що слиз від порожнини носа до термінальних бронхіол зволожує слизові оболонки та виконує функцію захисту. Так, бронхіальний секрет продукується келихоподібними клітинами, що виділяють слизовий секрет, а також секреторними клітинами Клара, які синтезують фосфоліпіди і бронхіальний сурфактант. Вважають, що остан-

ні трансформуються у келихоподібні клітини при розвитку запалення. Підслизові бронхіальні залози виділяють слизово-серозний секрет, а плазматичні клітини по поверхні слизової оболонки виробляють імуноглобуліни — IgA, IgG (Зайцева О.В., 2002; Синопальников А.И., Клячкина И.Л., 1997; Костромина В.П., Ярощук Л.Б., 2006).

Слиз складається переважно з води, містить іони натрію, хлору та ін., і саме від умісту води залежить консистенція мокротиння. Щільна частина секрету має глікопротеїни (нейтральні та кислі муцини, співвідношення яких і обумовлює в'язкий характер секрету), білки плазми, імуноглобуліни тощо. Отже, секрет, що утворюється за рахунок транссудації плазматичних компонентів крові, секреторної діяльності епітелію, вивільнення білків та медіаторів запалення, має насамперед воду та муцини.

Слиз складається із зовнішнього (гель) та внутрішнього шару (золю). Саме верхній шар (гель) й утворюється переважно за рахунок муцинів. Відомо, що за умов патології зменшується співвідношення муцинів різних типів. Зниження рівня сіаломуцинів, тобто кислих муцинів, призводить до підвищення в'язкості секрету. До такого самого ефекту призводить і підвищення нейтральних фукомуцинів. Цей процес синтезу муцинів контролюється мембрано-асоційованими та секреторними генами. В структурній організації гелю та золю мають велике значення внутрішньомолекулярні та міжмолекулярні дисульфідні та водневі зв'язки, руйнування яких і призводить до зменшення в'язкості секрету (Мизерницький Ю.Л., 2002; Чучалин А.Г., 2007; Seagrave J., Albrecht H.H. et al., 2012, та ін.)

У нижньому шарі — золі рухаються війки миготливого епітелію. Співвідношення фаз гелю і золю визначається активністю серозних і слизових залоз, а це впливає на реологічні властивості бронхіального секрету, його в'язкість і еластичність. За переважної активності серозних підслизових залоз розвивається бронхорея. Гіперплазія клітин, що утворюють слиз, характеризується збільшенням в'язкості бронхіального секрету та підвищеним умістом глікопротеїнів.

Слиз має багато факторів протиінфекційного захисту, у тому числі неспецифічних (імуноглобуліни). Накопичення в'язкого трахеобронхіального секрету призводить не лише до порушення дренажної функції бронхіального дерева, але і змін з боку місцевого імунного захисту. Погіршення реологічних властивостей бронхіального секрету веде до порушення рухливості війок миготливого епітелію, що блокує їх очисну функцію. Це сприяє фіксації, колонізації і більш глибокому проникненню мікроорганізмів у товщу слизової оболонки (Зайцева О.В., 2003; Волков И.К. и соавт., 2006, та ін.)

За показаннями у пацієнтів із захворюванням органів дихання застосовують лікарські засоби, що сприяють зниженню в'язкості секрету та поліпшують його відходження. Мукоактивні речовини,

здатні впливати на секреторну активність клітин і трахеобронхіальний секрет, можуть посилювати секрецію бронхіальних залоз і розріджувати мокротиння шляхом впровадження молекул води в структуру фракції золю (мукогідранти); можуть безпосередньо впливати на фізико-хімічні, реологічні властивості секрету (муколітики); можуть також впливати на утворення секрету і відновлювати співвідношення різних класів муцинів слизу, зменшуючи його в'язкість (мукорегулятори).

Без сумніву, продуктивний кашель є важливим механізмом захисту бронхолегеневої системи, і він пригнічуватися не повинен. Нераціональною є комбінація лікарських засобів, які модифікують бронхіальну секрецію, із засобами, що пригнічують кашель.

Достатньо складним є лікування пацієнтів при патології, що супроводжується утворенням саме в'язкого мокротиння, що важко відділяється. При цьому доцільним є спільне використання препаратів, які впливають на різні ланки мукоактивної дії, тобто засобів, що ефективно зменшують в'язкість мокротиння, наприклад амброксолу та карбоцистеїну.

Відомо, що реологічні властивості мокротиння можуть бути істотно поліпшені при використанні муколітичних засобів (Абатуров А.Е., 2006). У цілому виділяють муколітики прямої та непрямой дії. Наприклад, муколітик прямої дії ацетилцистеїн призводить до розриву дисульфідних зв'язків мукополісахаридів мокротиння. Муколітик непрямой дії бромгексин призводить до деполімеризації мукопротеїнових і мукополісахаридних волокон. У практичній педіатрії широко використовують препарати амброксолу та карбоцистеїну, і саме за наявності значної кількості в'язкого мокротиння, що важко відділяється, доцільно розглянути можливість їх комбінованого застосування.

Так, амброксол є активним метаболітом бромгексину. Він збільшує секрецію залоз дихальних шляхів, сприяє розрідженню в'язкого бронхіального секрету, полегшується його відходження, змінює співвідношення серозного та слизового компонентів мокротиння, стимулює слизарну активність, збільшує мукоциліарний кліренс. Амброксол стимулює клітини Клара та активізує гідролізуючі ферменти, що також призводить до зниження в'язкості мокротиння.

Амброксол стимулює утворення ендогенного легеневого сурфактанту. Це важлива особливість амброксолу щодо здатності стимулювати синтез і секрецію сурфактанту в альвеолярних пневмоцитах 2-го типу та блокувати його руйнацію. Сурфактант, як відомо, підтримує поверхневий натяг легень. Також він бере участь у забезпеченні транспорту сторонніх частинок від альвеол до бронхіального відділу, де починається мукоциліарний транспорт (Парамонова Н.С., Харченко О.Ф., 2012).

Амброксол продемонстрував протизапальні властивості *in vitro*, наприклад гальмуючий вплив на продукцію IL-1, TNF. Відомий і антиоксидант-

ний ефект амброксолу. Існують роботи, в яких зазначено, що він стимулює вироблення протеазних інгібіторів, IgA, IgG. Амброксол сприяє підвищенню концентрації антибіотика в альвеолах і слизовій оболонці бронхів (Beeh K.M. та співавт., 2008; Yang B. та співавт., 2002; Парамонова Н.С., Харченко О.Ф., 2012). Підвищення концентрації антибіотика при застосуванні з амброксолом показано як для бета-лактамів, так і для макролідів (Franchini F. et al., 1988).

Карбоцистеїн є одночасно як муколітиком, так і мукорегулятором. Шляхом розриву дисульфідних містків глікопротеїнів він спричиняє розрідження надмірно в'язкого секрету бронхів, сприяє виведенню мокротиння. Мукорегуляторний ефект карбоцистеїну пов'язаний з активацією сіалової трансферази — ферменту келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів. Він нормалізує кількісне співвідношення кислих та нейтральних сіаломуцинів, що сприяє зменшенню в'язкості бронхіального секрету.

Карбоцистеїн полегшує відходження мокротиння за рахунок підвищення мукоциліарного кліренсу, має антиоксидантні властивості, що зумовлено здатністю сульфгідрильних груп зв'язувати вільні радикали. Сприяє регенерації слизової оболонки, нормалізує її структуру та зменшує гіперплазію келихоподібних клітин. Активує діяльність в'язкого епітелію. Відновлює як секрецію IgA, тобто йому притаманний специфічний захист, так і кількість сульфгідрильних груп компонентів слизу, тобто має неспецифічний захист. Доведена антиоксидантна активність карбоцистеїну, він виявляє протизапальний ефект за рахунок кінінінгібуючої активності сіаломуцинів (Duijvestijn Y.C. та співавт., 2009; Nogawa H. та співавт., 2009; Ndour C. та співавт., 2001 та ін.)

Карбоцистеїн підвищує ефективність антибіотикотерапії захворювань дихальних шляхів, сприяє проникненню антибіотиків у бронхіальний секрет, зокрема амоксициліну, цефуроксиму. Як зазначають И.В. Маев, Г.А. Бусарова (2003), карбоцистеїн на 20 % посилює ефект антибіотиків на бронхіальному рівні.

Комбінованим муколітичним препаратом є сироп Пектолван Ц, що містить амброксолу гідрохлорид та карбоцистеїн. Важливо пам'ятати, що препарат можна застосовувати дітям віком від 2 років.

У дітей більш молодшого віку можливість очищення дихальних шляхів від бронхіального секрету обмежена через вікові анатомо-фізіологічні особливості. Отже, муколітичні агенти слід застосовувати з урахуванням віку пацієнта. Крім того, в будь-якому віці при порушенні бронхіальної моторики та посиленій секреції слизу (наприклад, при такому рідкісному захворюванні, як первинна цилиарна дискінезія) препарат, що містить амброксол, слід застосовувати з обережністю, оскільки він може посилювати секрецію слизу.

Важливе значення цей напрямок фармакотерапії має в лікуванні бронхолегеневої патології у дітей. Крім того, муколітична терапія використовується й при захворюваннях лор-органів, наприклад, як допоміжний засіб при гострому риносинуситі з метою зменшення в'язкості секретів з пазух (Klossek J.M., Mesbah K., 2011; та ін.) Педіатрам і сімейним лікарям слід пам'ятати, що до симптомів гострого риносинуситу у дітей може належати і кашель, що зустрічається при цьому в 50–80 % хворих (Wang D.Y. та співавт., 2011).

У випадках, коли пацієнт з патологією органів дихання отримує антибіотики, слід урахувати, що останні самі можуть підвищувати в'язкість секрету через лізис мікробних тіл, лейкоцитів і вивільнення ДНК.

При антибіотикотерапії інфекційних захворювань бронхолегеневої системи у дітей, зокрема пневмонії, слід пам'ятати, що обидва компоненти сиропу Пектолван Ц, як амброксолу гідрохлорид, так і карбоцистеїн, сприяють підвищенню ефективності цієї етіотропної терапії за рахунок проникнення антибіотика в бронхіальний секрет, підвищення його концентрації в слизовій оболонці бронхів і альвеолах.

Корисним є досвід застосування препарату Пектолван Ц у комплексній терапії бронхолегеневих захворювань у дітей проф. Ю.В. Марушка та співавт. (2015). Було проаналізовано ефективність зазначеної терапії у дітей із гострим бронхітом і позалікарняною пневмонією. Автори зробили висновок, що включення до комплексного лікування цих хворих комбінованого мукоактивного препарату Пектолван Ц веде до швидкого полегшення симптомів захворювання, досягнення мукорегулюючого ефекту та запобігання ускладнень, пов'язаних із порушенням мукоциліарного кліренсу.

Отже, в лікуванні захворювань дихальних шляхів, які супроводжуються утворенням в'язкого секрету, що важко відділяється, слід використовувати відповідні мукоактивні лікарські засоби. Клініцист має зробити оптимальний вибір щодо мукоактивної терапії. Для підвищення її ефективності обґрунтованим є використання комбінованих муколітичних засобів, зокрема амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну, що мають різні механізми розрідження в'язкого мокротиння. Зазначена комбінація амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну у препараті Пектолван Ц завдяки поліпшенню дренажної функції бронхів, розрідженню в'язкого мокротиння сприяє більш ефективному очищенню дихальних шляхів.

У практиці амбулаторної та стаціонарної педіатрії при лікуванні захворювань органів дихання необхідно пам'ятати, що віддавати перевагу комбінованій муколітичній терапії слід саме у випадках утворення в дітей густого в'язкого секрету, який важко відділяється.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Reference

1. Abaturov AY. Mucolytic therapy of inflammatory diseases of tracheobronchial system in children. *Medicus amicus*. 2006;1. (in Russian).
2. Volkov IK. Role of mucolytic therapy in treatment of chronic pulmonary diseases in children. *Consilium medicum. Supplemen*. 2005;1. (in Russian).
3. Zaitseva OV. Mucolytic therapy in comprehensive treatment of pulmonary diseases in children. *Consilium medicum. Pediatrics*. 2002;5(10). (in Russian).
4. Zaitseva OV. Mucolytic agents for the treatment of pulmonary diseases in children: current approaches to the problem. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2003;1. (in Russian).
5. Prescribing information for Pektolvan® C.
6. Kostromina VP, Yaroschuk LB. Rational mucolytic therapy in the treatment of pulmonary diseases. *Therapia*. 2006;3:26-32. (in Russian).
7. Maev IV, Busarova GA. Mucolytic agents for the treatment of chronic obstructive lung disease. *Lechashij vrach*. 2003;1. (in Russian).
8. Marushko YuV, Gischak TV, Mika My, Marushko YeYu. Experience of Pektolvan C usage for the complex therapy of broncho-pulmonary diseases in children. *Zdorov'ja Ukrainy*. December 2015. (in Ukrainian).
9. Mizernitskyi YuL, author; CaregorodcevAD, Tabolin VA, editors. *Otharkivajushhie i mukoliticheskie sredstva v terapii bronhologichnyh zabolevanij u detej*. In: *Rukovodstvo po farmakoterapii v pediatrii i detskoj hirurgii [Expectorants and mucolytic agents for the therapy of broncho-pulmonary diseases in children. In: Guidelines on pharmacotherapy in pediatrics and pediatric surgery]*. Moscow: Medpraktika-M; 2002. (in Russian).
10. Paramonova NS, Kharchenko OF. *Klinicheskaja farmakologija [Clinical pharmacology]*. Minsk: Vysshaja shkola; 2012. (in Russian). 320p.
11. Chuchalin AG, editor. *Respiratornaja medicina: rukovodstvo [Respiratory medicine: guidelines]*. Vol. 1. Moscow: Geotar-Media; 2007. 2 vols. (in Russian).
12. Sinopalnikov AI, Kliachkina IL. Place of mucolytic agents in complex treatment of pulmonary diseases. *Rossiiskij medicinskij vestnik*. 1997;2(4). (in Russian).
13. Chuchalin AG, Abrosimov VN. *Kashel [Cough]*. 2nd ed., rev. Moscow: Chelovek i lekarstvo; 2012. 160p.
14. Beeh KM, Beier J, Esperester A, Paul LD. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res*. 2008 Dec 3;13(12):557-62. PMID: 19073395.
15. Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J, et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;1. doi: 10.1002/14651858.CD003124.pub3.
16. Franchini F, et al. Effect of a mucolytic agent on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory disease. *Current Therapeutic Research*. 1988;43(4).
17. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology*. 2011;49(1):84-9. doi: 10.4193/Rhino09.126.
18. Ndour C, Ahmed K, Nakagawa T, et al. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of *Haemophilus influenzae*. *Microb. Pathog*. 2001;30(3):121-7. doi: 10.1006/mpat.2000.0417.
19. Nogawa H, Ishibashi Y, Ogawa A, et al. Carbocysteine can scavenge reactive oxygen species in vitro. *Respirology*. 2009; Jan 14(1):53-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01424.x.
20. Seagrave J, Albrecht HH, Hill DB, Rogers DF, Solomon G. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal- bronchial cells. *Respir Res*. 2012 Oct 31;13:98. doi: 10.1186/1465-9921-13-98.
21. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratatanich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011 Sep;49(3). doi: 10.4193/Rhino10.169.
22. Yang B, Yao DF, Ohuchi M, et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J*. 2002;19(5):952-8. PMID: 12030738.

Отримано 29.03.2017 ■

Кривопустов С.П.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Комбинированная мукоактивная терапия заболеваний дыхательных путей у детей, сопровождающихся образованием вязкого секрета

Резюме. В статье подробно рассмотрены механизмы терапевтического действия различных мукоактивных средств. Приведены современные подходы к мукоактивной терапии заболеваний дыхательных путей у детей, сопровождающихся образованием вязкого секрета. При этом обоснована целесообразность совместного использова-

ния лекарственных средств, имеющих разный механизм мукоактивного действия, — амброксола и карбоцистеина. Кроме того, это способствует повышению эффективности антибиотикотерапии заболеваний дыхательных путей. **Ключевые слова:** амброксол; дети; заболевания дыхательных путей; карбоцистеин

S.P. Kryvopustov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Combined mucoactive therapy of diseases of the respiratory system associated with formation of a viscous secretion in children

Abstract. The article considers in detail the mechanisms of therapeutic action of various mucoactive agents. Modern approaches to mucoactive therapy of respiratory diseases in children are presented, they are accompanied by the formation of a viscous secretion. At the same time, the expediency of combined use of drugs

having different mechanism of mucoactive action — ambroxol and carbocysteine is justified. In addition, it helps to increase the effectiveness of antibiotic therapy for respiratory diseases.

Keywords: ambroxol; children; respiratory diseases; carbocysteine