

# Современные аспекты мукоактивной терапии в пульмонологической практике

Н.М. ШМЕЛЕВА, Е.И. ШМЕЛЕВ

Отдел пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва

## Mucoactive therapy in pulmonological practice: Current aspects

N.M. SHMELEVA, E.I. SHMELEV

Department of Pulmonology, Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

### Аннотация

Описываются причины и механизмы развития мукостаза. Приводятся классификации муколитических средств. Выделяется группа комбинированных муколитических препаратов с указанием на стандарт их создания и применения. Подробно описываются характеристики лекарственных средств, составляющих комбинированный препарат аскорил, и даются сведения об успешных результатах его применения.

*Ключевые слова:* мукостаз, механизмы развития, лечение, аскорил.

The paper describes the causes of mucostasis and the mechanisms of its development. It presents classifications of mucolytic drugs. A group of combination mucolytic drugs is identified by indicating the standard of their design and usage. The characteristics of the drugs including the combination agent asciril are described in detail and information on the successful results of its use is given.

*Key words:* mucostasis, mechanisms of development, treatment, asciril.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
СО — слизистая оболочка

ХБ — хронический бронхит  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

При большинстве воспалительных заболеваний органов дыхания в патологический процесс вовлекаются воздухоносные пути. Независимо от главных механизмов развития и прогрессирования, болезни легких имеют общие черты в виде изменений бронхиальной секреции, ведущих в конечном итоге к мукостазу, порой существенно отягощающему течение любого заболевания органов дыхания [1, 2]. Мукостаз, как проявление недостаточности мукоцилиарного клиренса — основного механизма удаления слизи из воздухоносных путей, может наблюдаться как при острых заболеваниях органов дыхания (острые респираторные заболевания, бронхиты, пневмонии), так и при хронических (хронический бронхит — ХБ, хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ, бронхиальная астма, хронические формы туберкулеза легких, муковисцидоз, все болезни в стадии «сотового легкого» и др.) [3, 4].

Образование трахеобронхиального секрета — важный защитный механизм, который нарушается при повреждении слизистой оболочки (СО) респираторного тракта различными инфекционными, химическими, физическими и другими факторами. Выведение мокроты обеспечивается движением ресничек мерцательного эпителия и кашлевым рефлексом. Источником образования трахеобронхиальной слизи служат бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терминальных бронхов и альвеол. Количество клеток и желез, вырабатывающих секрет, увеличивается в направлении от альвеол к крупным бронхам. Мерцательный эпителий респираторного тракта обеспечивает постоянное движение этого секрета в направлении полости рта, обеспечивающее эвакуацию клеточных остатков, инородных частиц и патологических агентов. Трахеобронхиальный секрет представляет собой одну из первых линий защиты организма от воздействия вдыхаемых газов, пыли, микроорганизмов [1].

На функцию мерцательного эпителия оказывают отрицательное влияние многие факторы: токсины вирусов и бактерий, медиаторы аллергического воспаления, табачный дым, вдыхание

чистого кислорода, аммиака, формальдегида, горячего воздуха. В этих случаях нарушаются координация движения ресничек, биоэнергетика клеток и эффективность мерцательного толчка.

Помимо координированной работы ресничек для эффективности мукоцилиарного клиренса необходимы соответствующие реологические параметры секрета, прежде всего его вязкость и эластичность. Вязкость и эластичность секрета зависят от количества воды и входящих в его состав гликопротеинов — муцинов. Муцины секрета делятся на два подтипа: кислые муцины (сиало- и сульфомуцины) и нейтральные (фукомуцины). При воспалении значительно увеличивается секреторная функция бронхиальных желез и бокаловидных клеток, нарастает содержание в бронхиальном секрете продуктов распада клеток, метаболитов жизнедеятельности и распада микроорганизмов, экссудата. Увеличивается соотношение фуко- и сиаломуцинов, что приводит к повышению вязкости слизи. Последнее неизбежно ведет к ее застою, что способствует размножению бактерий. В этих условиях ресниччатый эпителий работает с избыточной нагрузкой, но он не в состоянии обеспечить необходимый транспорт слизи. Длительная перегрузка приводит к истощению функциональных возможностей мукоцилиарного аппарата, дистрофии и атрофии мерцательного эпителия. Бактериальные ферменты и лизосомальные протеазы разрушенных клеток могут вторично видоизменять сиаломуцины и приводить к утрате ими способности формировать волокнистые структуры, что делает секрет жидким и может обусловить его стекание по бронхиальной стенке из-за потери эластичности.

Таким образом, итогом любого раздражительного, инфекционного либо аллергического воспаления СО бронхов являются из-

### Контактная информация:

Шмелев Евгений Иванович — д.м.н., проф., рук. отд. пульмонологии ЦНИИТ РАМН; тел.: +7(499)785-9008; e-mail: eishmelev@mail.ru

менение количества и реологических свойств мокроты, нарушение дренажной функции бронхов [4].

При разных патологических состояниях вязкость и эластичность секрета могут меняться различным образом, что обуславливает необходимость индивидуального подхода к пациенту и выбора с учетом особенностей секреторных нарушений того или иного лекарственного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию СО или сам секрет.

Так, в начале острого воспалительного процесса, сопровождающегося сухим кашлем, показаны препараты, стимулирующие секрецию; при непродуктивном влажном кашле — препараты, разжижающие мокроту; при появлении продуктивного влажного кашля — мукоурегуляторы, нормализующие слизеобразование и состав секрета. Поэтому нормализации слизеобразования и эвакуации бронхиального секрета при большинстве заболеваний органов дыхания придается большое значение.

Важнейшим физиологическим процессом удаления мокроты из воздухоносных путей является кашель. Однако при нарушении слизеобразования в бронхах и трахее — явлениях мукостаза — кашель становится малоэффективным, приступообразным, мучительным. Неэффективный кашель может быть причиной возникновения кровохарканья, спонтанного пневмоторакса, недержания мочи, легочной гипертензии, тревожных состояний, формирования грыж передней брюшной стенки и диафрагмы, переломов ребер и других осложнений. Кроме того, мукостаз ведет к нарушению вентиляции, проявляющейся обструктивным синдромом и одышкой. Все эти следствия мукостаза являются факторами, усугубляющими течение основного заболевания.

При многих клинических ситуациях улучшение слизеобразования происходит в результате применения основных средств лечения каждого конкретного заболевания: антибиотиков, глюкокортикостероидов, бронходилататоров и др. Однако нередко основных средств бывает недостаточно для быстрого и полного устранения мукостаза. В таких ситуациях дополнительно к основным средствам назначаются муколитические (секретолитические) средства, улучшающие процессы слизеобразования и эвакуации мокроты. На практике врачами различных школ (классическая медицина, гомеопатия, восточная медицина, различные ветви так называемой народной медицины) применяется более сотни средств, обладающих муколитическими свойствами (используются различные классификации этих средств). В принципе эта большая группа лекарственных средств трудно классифицируема из-за ее разнородности. Условно все препараты разделяют по источнику их происхождения: растительные или синтетические либо по основным механизмам их действия: отхаркивающие, разжижающие мокроту, уменьшающие вязкость мокроты, стимулирующие секретобразование с новыми свойствами [5].

Средства, облегчающие выведение мокроты из бронхов, обычно делят на следующие группы:

1. Препараты, стимулирующие отхаркивание. Вызывают раздражение рецепторов желудка и рефлекторно усиливают секрецию бронхиальных желез.

2. Муколитики. Демполимеризуют мукополисахаридные и мукопротеиновые волокна в мокроте, разрывая дисульфидные связи белков мокроты.

3. Мукоурегуляторы. Средства, регулирующие выработку секрета железистыми клетками, действуя непосредственно на железистую клетку.

4. Мукогидранты. Препараты, способствующие гидратации секрета.

5. Бронхоройки. Препараты, усиливающие трансэпителиальную секрецию воды.

6. Комбинированные препараты, сочетающие несколько препаратов с различными механизмами действия, способствующими облегчению выведения мокроты из воздухоносных путей.

В 2010 г. итальянские авторы в 4 классифиционных категориях (экспекторанты, мукоурегуляторы, муколитики, мукокинетики) детализировали механизмы действия и результаты применения 7 отдельных препаратов и 5 групп других препаратов, вошедших в эти категории [6].

Следует отметить, что комбинированных препаратов, способных влиять сразу на несколько механизмов мукостаза, суще-

ствует очень мало. В настоящее время при лечении заболеваний органов дыхания все больше используются фиксированные комбинации лекарственных средств, действующих на отдельные патогенетические звенья болезней. Именно многообразие и взаимосвязь механизмов мукостаза определяют целесообразность применения фиксированных комбинаций лекарственных средств. Однако фиксированная комбинация в соответствии с современными требованиями должна соответствовать определенным стандартам (BMA and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British National Formulary, London):

1. Препарат должен содержать не более 3 активных ингредиентов из различных фармакологических групп и не более одного активного ингредиента из каждой фармакологической группы.

2. Каждый активный ингредиент должен содержаться в эффективной и безопасной концентрации и способствовать лечению, для которого используется данный продукт.

3. Должны учитываться возможные неблагоприятные реакции компонентов.

Одним из немногих фиксированных комбинированных препаратов, устраняющих мукостаз и соответствующих современным требованиям, является аскорил.

В состав сиропа аскорила входят сальбутамол сульфат, бромгексин гидрохлорид, гвайфенизин и ментол.

Сальбутамол сульфат —  $\beta_2$ -агонист короткого действия, оказывающий выраженное бронхорасширяющее и спазмолитическое действие. Он устраняет и предупреждает спазм бронхов, снижает бронхиальное сопротивление. При некоторых хронических заболеваниях органов дыхания (бронхиальная астма, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз) наряду с явлениями мукостаза выражена бронхиальная обструкция, которая существенно влияет на скорость и качество выделения мокроты. Вязкая мокрота усугубляет бронхообструкцию, что в свою очередь препятствует свободному отделению мокроты. Разрубить этот «гордиев узел» с успехом позволяет сочетание бронхо- и муколитических свойств  $\beta_2$ -агонистов. Кроме бронхорасширяющего действия сальбутамол способен непосредственно оказывать влияние на мукоцилиарный транспорт, стимулируя  $\beta_2$ -рецепторы, содержащиеся в мукокретирующих клетках, и тем самым приводят к повышению бронхиальной секреции. Кроме того, они влияют на реснитчатый аппарат эпителии бронхов, усиливая их колебания, что улучшает эвакуацию мокроты.

Известно, что принимаемый внутрь сальбутамол обладает несколько иными фармакокинетическими свойствами, чем его аэрозоль. При приеме внутрь абсорбция сальбутамола высокая, прием пищи снижает ее скорость, но не влияет на биодоступность: 10% сальбутамола связывается с белками плазмы. Препарат проникает через плаценту. Биодоступность принятого внутрь сальбутамола составляет 50%(!). В связи с этим аскорил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим метилксантины, ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты (вероятность возникновения тахикардии, падения артериального давления). Не рекомендуется принимать его одновременно с неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами.

Другим активным компонентом аскорила является гвайфенезин. Именно он придает аскорилу уникальные свойства, выгодно отличающие его от других комбинированных мукоурегирующих препаратов.

Основой для производства гвайфенезина (guaifenesin) является в открытой 1912 г. природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева.

Гвайфенезин стимулирует секреторные клетки СО бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, демполимеризует кислые мукополисахариды, снижает вязкость и увеличивает объем мокроты, активирует цилиарный аппарат бронхов, облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный. Длительность действия при однократном приеме 3,5–4 ч. Препарат быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проникает в ткани, содержащие кислые мукополисахариды. Метаболизм осуществляется в печени. Выводится легкими (с мокротой) и почками в виде неактивных метаболитов. Гвайфенезин не только обладает отхаркивающими

свойствами, но и оказывает анксиолитическое действие (подавление расстройств тревожно-невротического характера).

Третьим компонентом аскорила является бромгексин — муколитическое средство, оказывающее отхаркивающее и противокашлевое действие. Бромгексин — «классический», давно известный муколитический препарат, является производным алкалоида вазицина. Муколитический эффект связан с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон. Стимулирует синтез нейтральных полисахаридов и высвобождение лизосомальных ферментов. Увеличивает серозный компонент бронхиального секрета; активизирует реснички мерцательного эпителия, снижает вязкость мокроты, увеличивает ее объем и улучшает отхождение. Одним из уникальных свойств бромгексина является стимуляция синтеза эндогенного сурфактанта, он также способствует проникновению антибиотиков в легочную ткань. Такие уникальные качества бромгексина часто делают его препаратом выбора для лечения пневмоний, бронхоэктатической болезни. При приеме внутрь практически полностью (99%) всасывается из ЖКТ в течение 30 мин. Биодоступность низкая (эффект первичного прохождения через печень). Проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. В печени подвергается деметилированию и окислению, метаболизируется до фармакологически активного амброксола.  $T_{1/2}$  составляет 15 ч (вследствие медленной обратной диффузии из тканей). Выводит-

ся почками. При хронической почечной недостаточности нарушается выведение метаболитов. При многократном применении может кумулироваться.

Четвертым компонентом сиропа аскорила является ментол. Он содержит эфирные масла, которые оказывают успокаивающее, мягкое спазмолитическое и антисептическое действие.

Таким образом, аскорил благодаря полифункциональности и безопасности является современным высокоэффективным средством для лечения больных с нарушениями процессов мукорегуляции, что подтверждено данными контролируемых исследований и материалами аналитического обзора Кохрановского сотрудничества [6—17]. Безопасность аскорила позволяет его широко использовать в амбулаторной практике. Личный опыт авторов статьи рекомендует выделять контингент «кашляющих» больных, у которых применение аскорила особенно эффективно: больные острым бронхитом затяжного течения; ХБ; больные ХОБЛ, не нуждающиеся в антибиотикотерапии, но страдающие от мучительного кашля, сочетающегося с паническими приступами. Применение аскорила у них ведет к существенной редукции симптоматики и улучшению общего состояния. При этом снижается риск развития осложнений мучительного кашля.

Таким образом, аскорил пополняет список высокоэффективных средств компенсации мукостаза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Рязань 2002; 103.
2. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Тимчик В.Г. Отхаркивающие препараты как средства для лечения обструктивных заболеваний легких. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 1997; 2: 60—61.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М: Универсум 1993; 395.
4. Абросимов В.Н. Легочный клиренс, дыхательная техника и кинезитерапия больных ХОБЛ Рязань 2010.
5. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитическая терапия при хроническом обструктивном бронхите. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М: Бином 1998: 275—290.
6. Balsamo R., Lanat L., Egan C.G. Mucoactive drugs. Eur Respir Rev 2010; 19 (116): 127—133.
7. Федосеев Г.Б., Зинакова М.К., Ровкина Е.И. Клинические аспекты применения Аскорила в пульмонологической клинике. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 2002; 2: 64—67.
8. Ровкина Е.И. Эффективность и безопасность отхаркивающего лекарственного средства Аскорил. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 2000; 4: 54—55.
9. Мещеряков В.В., Синевиц О.Ю., Павлинова Е.Б. и др. Эффективность и безопасность оральной формы сальбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей. Педиатрия 2003; 6: 68—70.
10. Ainapure S.S., Desai A., Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough — National Study Group report. J Indian Med Assoc 2001; 99: 111—114.
11. Prabhu Shankar S., Chandrashekhara S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. J Indian Med Assoc 2010; 108: 313—320.
12. Корж А.Н., Краснокутский С.В., Васильев Н.Н. Применение препарата «Аскорил» в лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Консилиум медикум Украина 2007; 4.
13. Anzueto A., Jubran A., Ohar J.A. et al. Effects of aerosolized surfactant in patients with stable chronic bronchitis: a prospective randomized controlled trial. JAMA 1997; 278: 1426—1431.
14. Fiel S.B. Chronic obstructive pulmonary disease. Mortality and mortality reduction. Drugs 1996; 52 (suppl 2): 55—60.
15. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. Br Med J 2001; 322: 1271—1274.
16. Jayaram S., Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients—a randomized double-blind comparative trial. J Indian Med Assoc 2000; 98 (2): 68—70.
17. Schroeder K., Fahey T. Over the counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2004; 18 (4): CD. Epub 2004 Oct 18.

Поступила 09.01.2013