

## МУКОЛИТИЧЕСКИЕ (МУКОРЕГУЛЯТОРНЫЕ) ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*Профессор С.И. Овчаренко – ММА имени И.М. Сеченова*

В настоящее время хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) рассматривают, как **группу экологически зависимых болезней органов дыхания** (А.Г. Чучалин, 2001) [1]. Этим в первую очередь подчеркивается определяющая роль поллютантов окружающей среды (табачного дыма, профессиональной пыли, паров химикатов, продуктов сгорания) как в развитии самой болезни, так и в формировании ее обострений. Кроме этого, в развитии обострений ХОБЛ существенная роль принадлежит инфекционным факторам.

В ответ на воздействие повреждающего инфекционного и неинфекционного агента первой реакцией слизистой трахеобронхиального дерева является развитие воспалительной реакции с гиперсекрецией слизи. До определенного момента гиперпродукция слизи носит защитный характер, но в дальнейшем изменяется не только количество, но и качество бронхиального секрета. Секретообразующие элементы воспаленной слизистой начинают продуцировать вязкую слизь, так как изменяется ее химический состав в сторону увеличения содержания гликопротеинов. Это, в свою очередь, приводит к увеличению фракции геля, его преобладанию над золем и, соответственно, к повышению вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета. Развитию гипер- и дискринии способствует также значительное увеличение как количества, так и площади распространения бокаловидных клеток вплоть до терминальных бронхо-ол.

Изменение вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета сопровождается существенными качественными изменениями его состава: снижением содержания секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима – основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью.

В результате ухудшения реологических свойств бронхиального секрета **нарушается также подвижность ресничек мерцательного эпителия**, что блокирует их очистительную функцию. С повышением вязкости скорость движения бронхиального секрета замедляется или прекращается вовсе. Густой и вязкий бронхиальный секрет со сниженным бактерицидным потенциалом – хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов).

Повышение вязкости, замедление продвиже-

ния бронхиального секрета способствует фиксации, колонизации и более глубокому проникновению микроорганизмов в толщу слизистой оболочки бронхов. Это приводит к усугублению воспалительного процесса, нарастанию бронхиальной обструкции, формированию оксидативного стресса. В свою очередь, оксидативный стресс с выделением большого количества активных радикалов в воздухоносных путях способствует развитию центрлобулярной эмфиземы, а в дальнейшем приводит к постепенной утрате обратимого компонента бронхиальной обструкции и нарастанию ее необратимого компонента. Как известно, обратимый компонент нарушения бронхиальной проходимости формируется и преобладает на ранних стадиях заболевания. Он развивается, как результат трех составляющих: спазма гладкой мускулатуры, воспалительного отека слизистой оболочки бронхов, гипер- и дискринии бронхиального секрета в сочетании с нарушением мукоцилиарного клиренса [2].

Таким образом, изложенные выше обстоятельства подчеркивают необходимость применения при лечении больных ХОБЛ препаратов, улучшающих или облегчающих отделение патологически измененного бронхиального секрета, предотвращающих мукостаз, улучшающих мукоцилиарный клиренс. С облегчением отделения секрета устраняется и один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, а также уменьшается вероятность микробной колонизации дыхательных путей. Это достигается в значительной степени благодаря применению муколитических (мукоурегуляторных) препаратов [3].

По механизму действия все муколитики не являются средствами воздействия на основное патогенетическое звено ХОБЛ – воспалительную реакцию; они оказывают влияние на симптомы заболевания (т.н. симптоматическая терапия).

Наиболее распространенными являются три группы препаратов: амброксол и его производные; карбоцистеин и его производные; ацетилцистеин и его производные. Использование протеолитических ферментов в качестве муколитиков недопустимо в связи с возможным повреждением легочного матрикса и с высоким риском серьезных побочных эффектов, таких как кровохарканье, аллергические реакции и спазм бронхов [4].

### **АМБРОКСОЛ**

Амброксол представляет собой активный метаболит бромгексина – синтетического производ-

ного алкалоида вазицина. Бромгексин применяется внутрь в суточной дозе 32–48 мг. При приеме внутрь бромгексин превращается в активный метаболит – амброксол, и действие его аналогично действию амброксола.

В широкой терапевтической практике с успехом используются различные лекарственные препараты – производные амброксола хлорида и гидрохлорида.

Механизм действия амброксола многофакторный. **Амброксол действует как секретомоторик, активируя движение ресничек, он способен восстанавливать мукоцилиарный транспорт.** Кроме этого, механизм действия амброксола связан со стимуляцией образования трахеобронхиального секрета пониженной вязкости за счет изменения химизма его мукополисахаридов. Очень важным свойством амброксола и его производных является способность стимулировать продукцию сурфактанта, повышая его синтез, секрецию и тормозя его распад. Будучи одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов. Сурфактант также усиливает активность ресничек мерцательного эпителия, что в сочетании с улучшением реологических свойств бронхиального секрета приводит к эффективному очищению дыхательных путей, помогая больному хорошо откашливаться.

Суточная доза амброксола при приеме внутрь колеблется от 60 до 120 мг.

В последние годы появились публикации, описывающие противовоспалительные и антиоксидантные свойства амброксола, которые можно объяснить его влиянием на высвобождение кислородных радикалов и вмешательством в метаболизм арахидоновой кислоты в очаге воспаления. Эти данные нуждаются в дальнейшем уточнении.

### КАРБОЦИСТЕИН

Вторую группу муколитических препаратов составляют производные карбоцистеина, которые обладают одновременно как муколитическим (изменяют вязкость бронхиального секрета), так и мукорегулирующим эффектом (увеличивают синтез сиаломуцинов). **Механизм действия карбоцистеина связан с активацией сиаловой трансферазы** – фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, формирующих состав бронхиального секрета. Вместе с этим под действием карбоцистеина происходит регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, уменьшение (нормализация) количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, а значит, и уменьшение количества вырабатываемой слизи. Помимо этого, восстанавливается секреция иммунологически активного IgA (специфическая

защита) и число сульфгидрильных групп (неспецифическая защита), улучшается мукоцилиарный клиренс (потенцируется деятельность реснитчатых клеток). При этом действие карбоцистеина распространяется на все вовлеченные в патологический процесс отделы дыхательных путей – верхние и нижние, а также придаточные пазухи носа, среднее и внутреннее ухо.

К сожалению, препараты карбоцистеина выпускаются только для приема внутрь (в виде капсул, гранул и сиропов). При назначении препаратов карбоцистеина следует соблюдать некоторые меры предосторожности: нецелесообразно одновременно применять другие препараты, подавляющие секреторную функцию бронхов, и препараты от кашля. Препараты не следует назначать больным сахарным диабетом, так как в одной столовой ложке сиропа содержится 6 г сахарозы. Не рекомендуется применять карбоцистеин беременным и кормящим матерям.

### ФЕНСПИРИД

Улучшение работы мукоцилиарного транспорта может быть достигнуто и иным путем. В последнее время арсенал лекарственных средств, применяемых для лечения бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, пополнился новым препаратом, производным фенспирида – **Эреспалом**. Несмотря на то, что препарат не обладает непосредственным муколитическим и отхаркивающим действием, его можно опосредованно отнести к мукорегуляторам благодаря его противовоспалительным свойствам. Эреспал, воздействуя на ключевые звенья воспалительного процесса и обладая высоким тропизмом в отношении дыхательных путей, уменьшает отек слизистой бронхов и гиперсекрецию. Кроме этого, он достоверно увеличивает скорость мукоцилиарного транспорта и противодействует бронхоконстрикции. Все это приводит к улучшению отхождения мокроты, уменьшению кашля и одышки [5].

### АЦЕТИЛЦИСТЕИН

Активными муколитическими препаратами являются производные N-ацетилцистеина. Эти препараты характеризуются **прямым действием на молекулярную структуру слизи**. В молекуле ацетилцистеина содержатся сульфгидрильные группы, которые разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, при этом происходит деполимеризация макромолекул, и мокрота становится менее вязкой и легче отделяется при кашле. Препараты ацетилцистеина назначают внутрь в суточной дозе 600–1200 мг, разделенной на 3–4 приема, в растворе в виде ингаляций (2 мл 20% раствора), внутрибронхиальных инстилляций по 1 мл 10% раствора или промывания бронхов при лечебных бронхоскопиях. Существенным пре-

имуществом ацетилцистеина является его антиоксидантная активность. N-ацетилцистеин является предшественником одного из наиболее важных компонентов антиоксидантной защиты – глутатиона, который выполняет защитную функцию в дыхательной системе и препятствует повреждающему действию окислителей. Это качество особенно важно для пожилых больных, у которых существенно активируются окислительные процессы и снижается антиоксидантная активность сыворотки крови.

Из всех препаратов ацетилцистеина наибольшую активность проявляет **флуимуцил**. Он же обладает наименее выраженными побочными эффектами: практически не раздражает желудочно-кишечный тракт. Достоинством флуимуцила является и возможность использования его раствора при проведении небулайзерной терапии больным ХОБЛ, используя его антиоксидантную активность.

Вместе с тем при назначении препаратов ацетилцистеина следует помнить, что длительное их применение нецелесообразно, так как в этом случае они могут подавлять мукоцилиарный транспорт и продукцию секреторного IgA. В отдельных случаях муколитический эффект ацетилцистеина может оказаться нежелательным потому, что на состояние мукоцилиарного транспорта отрицательно влияет как увеличение, так и чрезмерное снижение вязкости секрета. Между тем ацетилцистеин иногда способен оказывать избыточный разжижающий эффект, что может вызывать синдром так называемого “затопления” легких и потребовать даже применения отсоса для удаления накопившегося секрета.

При лечении инфекционно-воспалительных процессов у больных с ХОБЛ нередко назначают **антибиотики**. Антибактериальная терапия, как известно, существенно повышает вязкость мокроты вследствие высвобождения ДНК при лизисе микробных тел и лейкоцитов. В связи с этим необходимо осуществлять мероприятия, улучшающие реологические свойства мокроты и облегчающие ее отхождение. Одним из таких методов является **назначение муколитиков в сочетании с антибиотиками**.

При одновременном их назначении нужно учитывать следующие сведения об их совместимости. При приеме ацетилцистеина внутрь антибиотики следует принимать не ранее чем через 2 часа. Препараты ацетилцистеина при ингаляциях или инстилляциях не следует смешивать с антибиотиками, так как при этом происходит их взаимная инактивация. Исключение составляет флуимуцил, для которого даже создана специальная форма: флуимуцил + антибиотик ИТ (тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат). Он выпускается для инга-

ляционного, парентерального, эндобронхиального и местного применения. Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат – это комплексное соединение, объединяющее в своем составе антибиотик тиамфеникол и флуимуцил. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия. Он эффективен в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекцию дыхательных путей. Флуимуцил эффективно разжижает мокроту и облегчает проникновение тиамфеникола в зону воспаления, угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей.

В Федеральной программе, представляющей рекомендации по лечению ХОБЛ, вне обострения рекомендуется назначение муколитиков (мукорегуляторов) при явлениях мукостаза. При лечении обострения ХОБЛ возможно назначение мукорегуляторных средств через небулайзер. Для этого применяются специальные растворы амброксола (лазолван) и ацетилцистеина (флуимуцил).

**Лазолван** может использоваться вместе с бронхолитиками в одной небулайзерной камере. Это чрезвычайно важно, так как бронхолитическая терапия при лечении больных ХОБЛ в настоящее время является базисной терапией. Бронхолитическая терапия потенцирует действие муколитиков и усиливает их активность. Так,  $\beta_2$ -агонисты и теофиллины активируют мукоцилиарный клиренс, усиливая выделение секрета, а M-холинолитики (ипратропиума бромид), уменьшая воспаление и отек слизистой, облегчают отхождение мокроты.

Вместе с тем данные по применению муколитиков (мукорегуляторов) при лечении больных ХОБЛ неоднозначны. Муколитические свойства этих препаратов, их способность уменьшать адгезию и активировать мукоцилиарный клиренс успешно реализуются у больных ХОБЛ с дискринией и гиперсекрецией. Там же, где бронхиальная обструкция связана с бронхоспазмом или необратимыми явлениями, мукорегуляторы (муколитики) не находят точки приложения.

Подтверждением этого положения является анализ баз данных Cochrane Library (список исследований, составленный проблемной группой по заболеваниям дыхательных путей и содержащий сведения из баз данных MEDLINE, EMBASE / Excerpta Medica, CINAHL, специализированных журналов, материалов конференций) – поиск по ключевым словам: ХОБ, ХОБЛ, муколитические препараты, N-ацетилцистеин, амброксол, бромгексин, S-карбоцистеин, йод-глицерол. В обзор включено 15 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по применению вышеперечисленных пероральных муколитических препаратов в течение 2 месяцев. При анализе была выявлена существенная гете-

---

рогенность включенных в обзор испытаний. Отмеченное незначительное снижение среднего числа дней нетрудоспособности и количества обострений после лечения показывает, что роль пероральных муколитических препаратов в лечении обострения ХОБЛ невелика.

Эффективность муколитиков при ХОБЛ продолжает активно изучаться. Но неоднозначные данные исследований по ХОБЛ не позволили включить эти препараты в число базисных средств терапии больных ХОБЛ. В программе GOLD (2001 г.) указывается: “Хотя у некоторых пациентов с вязкой мокротой применение муколитиков (мукорегуляторов, мукокинетиков) приводит к улучшению состояния, в целом эффективность муколитиков невелика” [6]. Отмечается низкий уровень – уровень D – достоверности доказательств эффективности применения муколитиков в терапии больных ХОБЛ.

Отдельной строкой в программе GOLD обсуждается эффект производных N-ацетилцистеина

как антиоксидантов. Отмечается, что “антиоксиданты, в том числе N-ацетилцистеин, снижают частоту обострений ХОБЛ и могут иметь значение в лечении пациентов с частыми обострениями (уровень доказательности B)”. Однако до широкого применения в практике должны быть получены и тщательно оценены результаты продолжающихся рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что по механизму действия муколитические препараты не являются средствами, оказывающими непосредственное воздействие на основное патогенетическое звено ХОБЛ – воспалительную реакцию. Они относятся к группе так называемых “симптоматических” препаратов. Назначение муколитиков оправдано при проведении комплексной терапии больных ХОБЛ, у которых преобладают процессы дискринии и гиперкринии, так как именно в этой ситуации наиболее полно реализуется действие муколитических препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М., 2001.
2. Шмелев Е. И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких (под редакцией А. Г. Чучалина). М., 1998: 82 – 92.
3. Синопальников А. И., Клячкина И. Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. Российские медицинские вести, 1997; 2 (4): 9 – 18.
4. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М., 1999: 15 – 36.
5. Волкова Л. И. и др. Опыт применения фенспирида (эrespала) при обострении хронического бронхита. Клиническая фармакология и терапия, 2000; 5: 65 – 68.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI / WHO Workshop. 2001: 19.