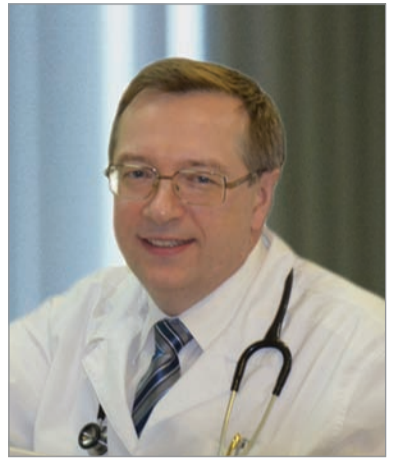


Комбінована мукоактивна терапія у дітей із захворюваннями дихальних шляхів, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету



С.П. Кривоустов

Інфекційні захворювання дихальних шляхів є найпоширенішими у дитячій популяції. Вони часто супроводжуються кашлем та утворенням мокротиння. Кашель є захисним рефлексом, що спрямований на відновлення прохідності трахеобронхіальної системи шляхом видалення надлишку секрету, мокротиння. Ефективність цієї дренажної функції значною мірою зумовлюється кількістю та реологічними властивостями мокротиння (А.Е. Абатуров, 2006).

При курації дитини з кашлем клініцист щоразу має визначати, яке значення (захисне або патологічне) має цей симптом у конкретного пацієнта, чи є необхідність у лікарських засобах, які впливають на кашель, і, якщо є така потреба, які лікарські засоби найбільш доцільні у цього пацієнта. Це, зокрема, стосується дітей із бронхітом, пневмонією, риносинуситом тощо.

У дитини може бути вологий кашель, що зумовлений секретом, котрий накопичується в дихальних шляхах. Характеристика кашлю залежить від таких властивостей трахеобронхіального секрету, як в'язкість, еластичність і плинність. В цілому мокротиння може бути різним за кількістю, рідким або густим, безбарвним або жовтим.

Важливо пам'ятати, що жовтий колір мокротиння не є імовірною ознакою бактеріальної етіології захворювання.

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

У випадках, коли захворювання дихальних шляхів супроводжується утворенням в'язкого секрету, який важко відділяється, відповідна муколітична терапія має бути адекватною для цієї клінічної ситуації. Доцільно при цьому розглядати комбіновану терапію з використанням різних лікарських засобів, що мають відмінні 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, котрі виділяють слизовий секрет, а також секреторними клітинами Клара, які синтезують фосфоліпіди і бронхіальний сурфактант. Вважають, що останні трансформуються у келихоподібні клітини при розвитку запалення. Підслизові бронхіальні залози виділяють слизово-серозний секрет, а плазматичні клітини по поверхні

слизової оболонки бронхів виробляють імуноглобуліни – зокрема, IgA та IgG (О.В. Зайцева, 2002; А.И. Синопальников, И.Л. Клячкина, 1997; В.П. Костромина, Л.Б. Ярошук, 2006).

Слиз складається переважно з води, містить іони натрію, хлору тощо, і саме від вмісту води залежить консистенція мокротиння. Щільна частина секрету складається з глікопротеїнів (нейтральних і кислих муцинів, співвідношення яких зумовлює в'язкість секрету), білків плазми, імуноглобулінів та ін. Отже, секрет, що утворюється за рахунок трансудації плазменних компонентів крові, секреторної діяльності епітелію, вивільнення білків та медіаторів запалення, містить, насамперед, воду та муцини.

Двошаровий слиз має зовнішній шар гелю та внутрішній – золю. Саме верхній шар гелю і утворюється переважно за рахунок муцинів. Відомо, що за наявності патології зменшується співвідношення муцинів різних типів. Зниження рівня сіаломуцинів, тобто кислих муцинів, призводить до підвищення в'язкості секрету. Такий самий ефект викликає і підвищення нейтральних фукомуцинів. Цей процес синтезу муцинів контролюється мембрано-асоційованими та секреторними генами. В структурній організації шарів гелю та золю мають велике значення внутрішньомолекулярні та міжмолекулярні дисульфідні й водневі зв'язки, руйнування яких і призводить до зменшення в'язкості секрету (Ю.Л. Мизерницький, 2002; А.Г. Чучалин, 2007; J. Seagrave, Н.Н. Albrecht et al., 2012).

В нижньому шарі золю 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, які утворюють слиз, характеризується збільшенням в'язкості бронхіального секрету з підвищеним вмістом глікопротеїнів.

Слиз має багато факторів протиінфекційного захисту. Накопичення в'язкого трахеобронхіального секрету призводить не лише до порушення дренажної функції бронхіального дерева, але й до змін з боку місцевого імунного захисту. Погіршення реологічних властивостей бронхіального секрету призводить до порушення рухливості війок

миготливого епітелію, що блокує їх очисну функцію. Це сприяє фіксації, колонізації і більш глибокому проникненню мікроорганізмів у товщу слизової оболонки (О.В. Зайцева, 2003; И.К. Волков і співавт., 2006).

За показаннями у пацієнтів із захворюваннями органів дихання застосовують лікарські засоби, які сприяють зниженню в'язкості секрету та поліпшують його відходження. Мукоактивні речовини, що здатні впливати на секреторну активність клітин та трахеобронхіальний секрет, можуть посилювати секрецію бронхіальних залоз і розріджувати мокротиння шляхом проникнення молекул води в структуру фракції золю (мукогидранти); можуть безпосередньо впливати на фізико-хімічні, реологічні властивості секрету (муколітики); можуть 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 не повинен пригнічуватися. 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, яке важко відділяється. При цьому доцільним є сумісне використання препаратів, які впливають на різні ланки мукоактивної дії, – засобів, що ефективно зменшують в'язкість мокротиння, наприклад, амброксолу та карбоцистеїну.

Відомо, що реологічні властивості мокротиння можуть бути істотно поліпшені використанням муколітичних засобів (А.Е. Абатуров, 2006). В цілому, виділяють муколітики прямої та непрямой дії. Наприклад, муколітик прямої дії ацетилцистеїн викликає розрив дисульфідних зв'язків мукополісахаридів мокротиння. Муколітик непрямой дії бромгексин деполімеризує мукопротеїнові та мукополісахаридні волокна. В 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 і сприяє розрідженню в'язкого бронхіального секрету, полегшуючи його відходження, змінюючи співвідношення серозного та слизового компонентів мокротиння, стимулюючи циліарну активність, збільшуючи мукоциліарний кліренс. Він стимулює клітини Клара та активізує гідролізуючі ферменти, що також призводить до зниження в'язкості мокротиння.

Амброксол стимулює утворення ендogenous легеневого сурфактанту. Це важлива особливість амброксолу щодо здатності стимулювати синтез та 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 чужорідних частинок від альвеол до бронхіального відділу, де починається мукоциліарний транспорт (Н.С. Парамонова, О.Ф. Харченко, 2012).

Амброксол продемонстрував протизапальні властивості *in vitro*, наприклад, гальмуючий вплив на продукцію IL-1, TNF. Відомий і антиоксидантний ефект амброксолу. В окремих роботах зазначається, що він стимулює вироблення протеазних інгібіторів, IgA, IgG. Амброксол сприяє підвищенню концентрації антибіотика в альвеолах та слизовій оболонці бронхів (К.М. Beeh et al., 2008; В. Yang et al., 2002; Н.С. Парамонова, О.Ф. Харченко, 2012). Підвищення концентрації антибіотика при застосуванні з амброксолом показано як для бета-лактамів, так і для макролідів (F. Franchini 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 війчастого епітелію; відновлює як секрецію IgA, тобто притаманний йому специфічний захист, так і кількість сульфгідрильних груп компонентів слизу, тобто притаманний йому неспецифічний захист. Доведено антиоксидантну активність карбоцистеїну, який проявляє протизапальний ефект за рахунок кінінінгібуючої активності сіаломуцинів (Y.C. Duijvestijn et al., 2009; H. Nogawa et al., 2009; C. Ndour et al., 2001).

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

Така комбінована муколітична терапія доступна, зокрема, у вигляді сиропу Пектолван Ц, що містить амброксолу гідрохлорид та карбоцистеїн. Важливо пам'ятати, що препарат можна застосовувати дітям віком від 2-х років.

У дітей 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 секретії з пазух (J.M. Klossek, K. Mesbah, 2011). Педіатрам та сімейним лікарям треба пам'ятати про те, що до симптомів гострого риносинуситу у дітей може відноситися й кашель, який зустрічається при цьому в 50-80% випадків (D.Y. Wang et al., 2011).

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

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

Корисним є досвід професора Ю.В. Марушка і співавт. (2015) у застосуванні препарату Пектолван Ц при комплексній терапії бронхолегеневих захворювань у дітей. Було проаналізовано ефективність зазначеної терапії у дітей з гострим бронхітом та поза-лікарняною пневмонією. Автори дійшли висновку про те, що включення в комплексне лікування цих хворих комбінованого мукоактивного препарату Пектолван Ц приводить до швидкого полегшення симптомів захворювання, досягнення мукорегулюючого ефекту та запобігає розвитку ускладнень, пов'язаних із порушенням мукоциліарного кліренсу.

Таким чином, 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 цієї мукоактивної терапії, і задля підвищення її ефективності обґрунтованим буде використання комбінованих муколітичних засобів, зокрема амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну, які мають різні механізми розрідження в'язкого мокротиння. Зазначена комбінація амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну у препараті Пектолван Ц завдяки поліпшенню дренажної функції бронхів і розрідження в'язкого мокротиння сприяє більш ефективному очищенню дихальних шляхів.

В педіатричній практиці як за амбулаторних, та і за стаціонарних умов при лікуванні захворювань органів дихання необхідно пам'ятати про те, що віддавати перевагу комбінованій муколітичній терапії слід саме у випадках утворення у дітей густого в'язкого секрету, який важко відділяється.

Список літератури знаходиться у редакції.

3

Пектолван Ц

сироп | амброксол + карбоцистеїн¹



Поліпшення
дренажної функції
легень²

Більш ефективно
очищення
дихальних шляхів²

Комбінація амброксолу та карбоцистеїну

▶ для підвищення ефективності
мукоактивної терапії²

¹ - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пектолван Ц.

² - Кривоустов С.П. Комбінована мукоактивна терапія у дітей із захворюваннями дихальних шляхів, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету.

Пектолван Ц. Склад: амброксол, карбоцистеїн. Форма випуску: сироп. АТС Код: R05CB10. Показання: гострі та хронічні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються утворенням секрету, що важко відділяється. Спосіб застосування: дітям від 2 до 6 років - приймати по 2,5 мл 2-3 рази на добу, дітям від 6 до 12 років - приймати по 5 мл 2-3 рази на добу, дорослим та дітям від 12 років - приймати по 10 мл 3 рази на добу. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату. Побічні реакції: реакції гіперчутливості, нудота, шкірний висип. Зберігання: зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. РП № UA/10675/01/01 від 15.05.2015. УКР/ПРОМО/02/2017/ПЕЦ/ПС/001

Пектолван