

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Амброксол в терапии респираторной патологии у детей

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МУКОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ХАЛИКСОЛ (АМБРОКСОЛ, ЭГИС, ВЕНГРИЯ) ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ. ПРИВОДЯТСЯ ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ЧАСТЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ И ОСОБЕННОСТИ ПРИЕМА ДАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АМБРОКСОЛ, БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна,
доктор медицинских наук,
заведующая отделением наследственных
и врожденных болезней органов дыхания
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-93-31
Статья поступила 30.08.2007 г.,
принята к печати 03.12.2007 г.

118

В современной практике педиатра имеется широкий выбор лекарственных препаратов, которые применяются в медицине с муколитической целью или как откашливающие средства. Однако все они имеют различную химическую структуру и механизмы действия. Поэтому выбор препарата порой представляется для врача трудной задачей, от правильного решения которой зависит не только эффективность проводимой терапии, но и общее выздоровление больного.

Болезни органов дыхания являются самой частой патологией детского возраста, составляя более 60% всей заболеваемости у детей. Воспалительные заболевания респираторной системы у детей практически всегда сопровождаются обильной, вязкой мокротой, гиперсекрецией слизи, кашлем, который является защитным механизмом, обеспечивая очищение бронхиального дерева.

Какое лекарственное средство выбрать для эффективного дренажа бронхиального дерева, разжижения вязкой мокроты и купирования кашля у данного пациента?

Долгое время с этой целью применялись лекарства, усиливавшие откашливание, так называемые отхаркивающие препараты или секретомоторные средства. По механизму действия все секретомоторные лекарственные средства могут быть разделены на две группы: 1) препараты алтея, истода, термопсиса и других лекарственных трав, терпингидрат, ликорин, эфирные масла (они оказывают слабое раздражающее действие, что приводит к усиленному образованию слизи в бронхах и повышению секреции слюнных желез); 2) натрия и калия йодид, аммония хлорид и ряд других солевых препаратов (выделяются слизистой бронхов, стимулируя бронхиальную секрецию и, частично, разжижая мокроту) [1]. Однако всегда существовали ограничения для применения этих препаратов: непереносимость йода, повышенный рвотный рефлекс, необходимость частого приема микстур, аллергические реакции и др. [2].

В то же время, многочисленные научные исследования показали, что именно реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность и адгезия/липкость) определяют возможность свободного ее отделения. Поэтому большое значение в лечении состояний, сопровождающихся образованием вязкой мокроты, отводится в настоящее время лекарственным средствам, известным как «муколитики» или «бронхосекретолитические препараты» [3, 4].

O.I. Simonova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Ambroxol in the therapy
of the respiratory pathology
among children**

THE ARTICLE CONSIDERS APPLICATION PECULIARITIES OF HALIXOL MUCOLYTIC MEDICATION (AMBROXOL, EGIS, HUNGARY) TO TREAT RESPIRATORY PATHOLOGY AMONG CHILDREN. THE AUTHOR PROVIDES INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS, FREQUENT THERAPEUTIC ERRORS AND INTAKE PECULIARITIES OF THE GIVEN MEDICATION AMONG CHILDREN.

KEY WORDS: AMBROXOL, RESPIRATORY DISEASES, CHILDREN.

По механизму действия все муколитики не являются средствами воздействия на основное патогенетическое звено болезни — воспалительную реакцию, влияя только на симптомы заболевания, то есть являются компонентом симптоматической терапии [5, 6]. Часто выделяют три группы муколитических препаратов: карбоцистеин и его производные; амброксол и его производные; N-ацетилцистеин и его производные [7]. Хорошим муколитическим эффектом обладают физиологический (0,9% NaCl) и гипертонический растворы (5,6–7% NaCl) в виде ингаляций. Умеренную муколитическую активность показал на практике унитиол (относится к группе тиолов: 2,3-димеркаптопропансульфонат), также используемый в виде ингаляций.

Протеолитические ферменты в качестве муколитиков в настоящее время не используются в связи с возможным повреждением легочного матрикса и с высоким риском серьезных побочных эффектов, таких как кровохарканье, аллергические реакции и спазм бронхов.

Из неферментных муколитиков широкое распространение в терапии получили препараты группы амброксола. Амброксол используется для лечения болезней органов дыхания с 1979 г., относится к муколитическим средствам нового поколения и является представителем вазациноидов — производное бензиламинов — транс-4-[(2-Амино-3,5-дибромбензил)амино]циклогексанола гидрохлорид. По своей сложной химической формуле амброксол представляет собой активный N-десметил-метаболит бромгексина — синтетического производного ал-

калоида визицина. Вместе с тем, амброксол превосходит бромгексин по скорости наступления эффекта и клинической эффективности.

Какие механизмы действия амброксола влияют на мукоцилиарный клиренс? Обычно выделяют следующие эффекты амброксола:

- разжижение бронхиального секрета за счет расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот;
- улучшение реологических свойств мокроты (уменьшает ее вязкость и адгезивные свойства, за счет стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов и нормализации соотношения слизистого и серозного компонентов мокроты);
- мукокинетическое действие — усиление секреции гликопротеидов, активизация движения ресничек мерцательного эпителия; повышение синтеза и секреции сурфактанта, а также торможение его распада. Следует отметить, что благодаря увеличению продукции сурфактанта, повышается местный иммунитет.

Важно, что амброксол не вызывает чрезмерного образования секрета и уменьшает спастическую гиперреактивность бронхов [8]. Кроме того, препарат обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектами [9].

В отечественной и зарубежной литературе имеется множество публикаций, посвященных высокой терапевтической эффективности амброксола у взрослых и у детей при различных болезнях верхних и нижних дыхательных путей [10–17]. Доказанная безопасность, хорошая переноси-



ХАЛИКСОЛ®

Амброксол

Будь здоров, не кашляй!

● Современное лекарство
от кашля для детей и родителей



Рег. удостоверение П № 016005/01 от 27.10.2004, Рег. удостоверение П № 016005/02 от 27.10.2004

мость, удобство применения лекарственных форм препарата позволяют широко его использовать в педиатрии. Однако применение амброксола имеет ряд особенностей, которые педиатр должен учитывать. В частности, при назначении любого препарата необходимо всегда принимать во внимание состав т.н. «прочих ингредиентов», на которые у детей часто отмечается непереносимость или аллергические реакции. С осторожностью применяется амброксол у беременных и кормящих матерей, так как он обнаруживается в грудном молоке и спинномозговой жидкости, проникает через плацентарный барьер. Причем противопоказан амброксол только в первом триместре беременности. В то же время, при применении в терапевтических дозах отрицательного воздействия на новорожденного не выявлено.

Важно соблюдать правило приема амброксола: запивать препарат следует большим количеством жидкости для более эффективного разжижения мокроты и слизи. Последний прием препарата должен быть не позднее 18.00–20.00 ч, в противном случае муколитический эффект и дренажная активность наступят во время сна. Неправильное назначение амброксола в вечерние часы является самой частой педиатрической ошибкой, т.к. эффект препарата развивается через 30 мин после приема и сохраняется в течение 6–12 ч. Это важное обстоятельство необходимо учитывать, в том числе, и при назначении массажа грудной клетки и дренажа бронхиального дерева: через 30–45 мин после приема амброксола внутрь.

Одной из самых частых ошибок, которые совершаются на практике, является одновременное назначение амброксола и противокашлевых препаратов (например, препаратов с кодеином), так как с одной стороны происходит активное разжижение мокроты, а с другой — устраняется кашлевой рефлекс и удаление мокроты из дыхательных путей затрудняется. Довольно быстро, особенно у детей младшего возраста, развивается мукостаз, что, в свою очередь, способствует развитию осложнений, вплоть до пневмонии.

Осторожно амброксол следует назначать больным с нарушением моторной функции бронхов (например, при синдроме Картагенера и при первичной цилиарной недостаточности), а так же больным с обильным выделением вязкой мокроты так же из-за опасности застоя бронхиального секрета. Детям с рождения и до 5 лет препарат следует применять в виде сиропа, а не в таблетках.

Амброксол характеризуется высокой биодоступностью (до 60%), почти полностью всасывается в ЖКТ, что определяет его высокую эффективность при заболеваниях, которые сопровождаются образованием вязкой слизи и мокроты, кашлем: острые и хронические заболевания органов дыхания (бронхиты, пневмонии), бронхиальная астма; воспалительные заболевания ЛОР-органов (синуситы, отиты). Важно также учитывать патофизиологические изменения механизмов продукции и формирования мокроты, происходящих в период развития воспалительных изменений оболочек бронхиального дерева. Так, в начале заболевания слизистая оболочка бронхов на воздействие патологического агента реагирует развитием местного воспаления, сопровождаемого повышением активности серозных подслизистых желез. В результате происходит увеличение продукции бронхиального секрета с низкой вязкостью и повышенной текучестью [18].

При дальнейшем развитии патологического процесса происходит перестройка слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. Отмечается увеличение количества бокаловидных клеток, в том числе за счет трансформации клеток Клара, повышается активность слизиобразующих клеток. В результате закономерно возрастает вязкость мокроты. При бактериальных инфекциях такая мокрота быстро трансформируется из слизистой в слизисто-гнойную и гнойную с высоким содержанием нейтральных муцинов в секрете, за счет которых отмечается дальнейшее повышение его вязкости. Активность протеолитических ферментов лейкоцитов и бактериальных агентов повышает адгезию мокроты к слизистой трахеобронхиального дерева. Повышенные вязкость и адгезия мокроты затрудняют движение ресничек мерцательного эпителия, блокируя мукоцилиарный клиренс (скорость движения мокроты замедляется или вовсе прекращается). Стагнация дренажной функции способствует колонизации микроорганизмов, пролонгации воспалительного процесса, развитию бронхиальной обструкции, вентиляционно-перфузионных нарушений и формированию оксидативного стресса. Избыток бронхиального секрета снижает потенцию местного иммунитета, в частности, подавляется синтез секреторного IgA [18, 19].

Длительность терапии Халиксомом выбирается индивидуально. В среднем она составляет 4–5 дней. Если в клинической картине отмечается положительная динамика (исчезает кашель, уменьшается количество мокроты, она становится менее вязкой, исчезают хрипы в легких) и симптомы болезни приобретают обратное развитие, то препарат целесообразно сразу отменить, так как он будет продолжать стимулировать секрецию слизи и кашель. При сухом, приступообразном кашле, который обычно сопровождается ОРВИ, назначение амброксола так же оправдано для увлажнения слизистой дыхательных путей и облегчения дренажа. У детей с хроническим бронхолегочным процессом, например, на фоне врожденного порока развития бронхов или при иммунодефицитном состоянии, амброксол применяется длительно курсами, в возрастных дозировках, так как при этих заболеваниях мукостаз присутствует постоянно. При муковисцидозе, когда хроническое воспаление в дыхательных путях является одним из основных проявлений болезни, помимо сухости слизистой бронхиального дерева имеются эрозии, а так же большое количество вязкой мокроты, амброксол назначается для ежедневного приема по индивидуальной схеме, в составе базисной терапии [5, 18, 19].

Положительным моментом в действии амброксола является возможность его одновременного назначения с антибиотиками (например, с амоксициллином, цефуроксимом, доксициклином, рифампицином, эритромицином), что является обычной практикой. Амброксол способствует более активному проникновению антибиотиков в бронхиальный секрет, что повышает антибактериальный эффект терапии [20]. Амброксол (Эгис, Венгрия) является удобным выбором для педиатра также из-за отсутствия в составе сиропа алкоголя.

Таким образом, Халиксол обладает высокой муколитической эффективностью с выраженным отхаркивающим действием. Препарат может широко применяться в педиатрической практике для лечения детей любого возраста с острыми и хроническими болезнями органов дыхания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1993.
2. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение: Избранные лекции / Под ред. А.Н. Кокосова. — СПб.: Лань, 1999. — С. 256.
3. Нурмухамедов Р.Х. Простуда // Consilium provisorum. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 15–18.
4. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Тимчик В.Г. Отхаркивающие препараты как средства для лечения обструктивных заболеваний легких // Новые Санкт-Петербургские врачебные вед. — 1997. — № 2. — С. 60–61.
5. Kupczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Use for treatment and antioxidant properties // Pol. Merkurusz. Lek. — 2002. — V. 12, № 69. — P. 248–252.
6. WHO, The Use of Essential Drugs: fourth report of the WHO expert committee, (Technical Report Series No 796). — Geneva: WHO, 1990. — P. 34.
7. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 4. — С. 153–156.
8. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др. Мукоактивная терапия / Под ред. Чучалина А.Г., Белевского А.С. — М.: Атмосфера, 2006. — С. 128.
9. Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей. Руководство для врачей. — М., 1996. — С. 176.
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Кашель у детей. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в педиатрической практике (пособие для врачей). — М.: Посад, 2000. — С. 53.
11. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. — М., 1999. — С. 36.
12. Principi N., Zavattini G., Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. — 1986. — V. 6, № 5. — P. 369–372.
13. Зайцева О.В. Кашель у детей: рациональный выбор терапии. Пособие для врачей. — М., 2003. — С. 12.
14. Bianchi M., Mantovani A., Erroi A. et al. Ambroxol inhibits interleukin 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cells // Agents Actions. — 1990. — V. 31, № 3–4. — P. 275–279.
15. Волков И.К., Лукина О.Ф., Тыло О.В. и др. Место муколитической терапии в лечении хронических заболеваний легких у детей // Consilium medicum. Педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 33–36.
16. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 1. — С. 9–34.
17. Disse K. The pharmacology of ambroxol — review and new results // Eur. J. Resp. Dis. — 1987. — № 71 (Suppl. 153). — P. 255–262.
18. Майданник В.Г. Кашель у детей: причины, механизмы, диагностика и лечение // Современная педиатрия. — 2005. — Т. 3, № 8. — С. 111–117.
19. Самсыгина Г.А. Лечение кашля у детей // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 84–92.
20. Principi N., Zavattini G. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. — 1986. — V. 6, № 5. — P. 369–372.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины

Немецкий эмбриолог Ханс Шпеман вначале собирался стать врачом, однако во время обучения он настолько заинтересовался эмбриологией, что решил оставить практическую медицину и заняться исследовательской деятельностью. В конце 1893 г. он покинул Гейдельберг, в течение зимы проучился в Мюнхенском университете, и весной приступил к работе над диссертацией по эмбриологии. Его руководителем был Теодор Бовери, один из ведущих эмбриологов мира. Уже в самом начале своей исследовательской карьеры Шпеман поставил перед собой ряд вопросов, впоследствии сформулировав их следующим образом: «Как налаживается гармоничное взаимодействие между отдельными процессами, в результате которого формируется единый целостный процесс развития? Происходят ли эти процессы независимо друг от друга, будучи с самого начала настолько точно сбалансированными, что, в конце концов, приводят к формированию сложнейшего «продукта» целостного организма, или же осуществляется их взаимное влияние, при котором они усиливают, поддерживают или ограничивают друг друга?». В 1895 г. Шпеман закончил докторскую диссертацию, а уже к началу Первой мировой войны он стал заместителем директора Института биологии кайзера Вильгельма (в настоя-

щее время Институт Макса Планка). В своих опытах Шпеман не уделял особого внимания механизмам процессов, определяющих развитие. Он полагал, что эмбриональное развитие слишком сложно для того, чтобы его можно было анализировать на молекулярном уровне, и поэтому сосредоточил свои усилия на его временной последовательности, т.е. на том, какие части эмбриона определяются в своем развитии первыми и каковы взаимоотношения между различными частями. Проведенные им исследования позволили заключить, что существует участок эмбриона, ткань из которого, будучи пересаженной в любое место другого эмбриона, вызывает организацию примордиальных структур (самых первых различных структур, появляющихся в ходе эмбрионального развития) второго эмбриона. В связи с этим подобные участки были названы «организационными центрами». В 1935 г. Шпеман был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за «открытие организующих эффектов в эмбриональном развитии». Однако при всей важности этого открытия оно представляло собой лишь одно из многих научных достижений Шпемана. Разработанные им методы и поставленные вопросы задали направление развития эмбриологии первой половины XX в. В 1936 г. он



Ханс Шпеман (1869–1941 гг.)

подытожил многие свои работы в книге «Эмбриональное развитие и индукция», ставшей классическим трудом в области биологии развития. Совокупность же его работ заложила основу для современного учения о развитии эмбриона.