

Использование карбоцистеина при респираторной патологии у детей

О.И.Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Рассматриваются два эффекта муколитического препарата карбоцистеина – мукорегулирующий и муколитический, благодаря которым препарат эффективен при воспалительных заболеваниях респираторного тракта, сопровождающихся повышением вязкости бронхиального секрета и слизи. Приводятся показания, противопоказания и особенности применения карбоцистеина в педиатрической практике.

Ключевые слова: карбоцистеин, респираторная патология, вязкость бронхиального секрета, мукостаз, лечение

Use of carbocystein in respiratory pathology in children

O.I.Simonova

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

Two effects of a mucolytic drug carbocystein are discussed – mucoregulatory and mucolytic ones, due to which the drug is effective in inflammatory diseases of the respiratory tract accompanied by increased viscosity of the bronchial secretion and mucus. Indications, contraindications and specific features of using carbocystein in pediatric practice are given.

Key words: carbocystein, respiratory pathology, viscosity of bronchial secretion, mucostasis, treatment

Традиционно в медицинской практике для облегчения отхождения мокроты или при продуктивном кашле, который сопровождается трудноотделяемой, вязкой мокротой, принято использовать муколитические средства, которые широко представлены сегодня на рынке лекарственных препаратов. Нередко бывает сложно выбрать лекарственное средство из этой группы для конкретного пациента.

Долгое время с этой целью применялись лекарства, усиливавшие откашливание, так называемые отхаркивающие препараты или секретомоторные средства. По механизму действия они могут быть разделены на две группы [1]. К первой относятся 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. Вторая включает препараты натрия и калия йодида, аммония хлорида и ряд других солевых средств, которые выделяются слизистой оболочкой бронхов, стимулируя бронхиальную секрецию и, частично, разжижая мокроту. 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 степень адгезии) определяют возможность свободного ее выведения из бронхов. Поэтому большое значение в лечении состояний сопровождающихся образованием вязкой мокроты, отводится в настоящее время лекарственным средствам, известным как муколитики или бронхосекретолитические препараты [3, 4].

Муколитики не влияют на основное патогенетическое звено болезни – воспалительную реакцию, а действуют только на кашель, т.е. симптомы заболевания [5, 6]. Обычно выделяют три группы муколитических препаратов: карбоцистеин и его производные; амброксол гидрохлорид и его производные; ацетилцистеин и его производные [7]. Хорошим муколитическим эффектом обладает физиологический раствор (0,9% NaCl) в виде ингаляций. Умеренную муколитическую активность продемонстрировал унитиол (2,3-димеркаптопропансульфонат), используемый в виде ингаляций. Протеолитические ферменты в качестве муколитиков не применяются в связи с возможным повреждением легочного матрикса и высоким риском возникновения серьезных побочных эффектов, таких как кровохарканье, аллергические реакции и спазм бронхов. Исключением является препарат дорназа альфа (рекомбинантная дезоксорибонуклеаза человека), который применяется у больных муковисцидозом [8, 9].

Известно, что в ответ на инфекционный или неинфекционный патоген, попавший на слизистую оболочку верхних и/или нижних дыхательных путей, развивается первая защитная реакция в виде гиперсекреции слизи, изменения ее физико-химических свойств, скорости движения ресничек и др., направленная на удаление повреждающего агента [10, 11].

К повреждающим факторам, которые существенно изменяют структуру и функции слизистой оболочки дыхательных путей и снижают эффективность мукоцилиарного клиренса, мо-

Для корреспонденции:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения пульмонологии Научного центра здоровья детей РАМН

Телефон: (095) 134-9331

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

Статья поступила 20.05.2004 г., принята к печати 03.10.2004 г.

гут быть отнесены вирусы, бактерии, грибки, а также аэроаллергены, табачный дым, пыль и многое другое. Вследствие воспалительного процесса в носоглотке, вторично развивается катаральный средний отит, при котором всегда имеет место повышенная секреция трубчато-альвеолярных желез евстахиевой трубы [7, 12]. При хроническом бронхите выявляются гиперплазия и гипертрофия бронхиальных желез, а так же гиперплазия бокаловидных клеток [13].

В клинической практике обычно используется термин «мокрота». Мокрота состоит из бронхиального секрета, однако получить бронхиальный секрет в чистом виде (например, для бактериологического исследования) возможно лишь при бронхоскопии, в противном случае он обязательно содержит примесь слюны. Структура бронхиального секрета представляет собой довольно сложный комплекс, который состоит из секрета бронхиальных желез и бокаловидных клеток, поверхностного эпителия, продуктов метаболизма клеток, альвеолярного сурфактанта и тканевого транссудата [14, 15].

По физико-химической структуре бронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, который состоит из двух фаз: золь и гель. Золь – жидкая, растворимая фаза толщиной 2–4 мкм; этот слой прилежит непосредственно к слизистой оболочке, в нем располагаются реснички мерцательного эпителия, энергия которых передается на него без задержки. В состав золь входят электролиты, сывороточные компоненты, местносекретируемые белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Золь продуцируется в респираторной зоне (альвеолах и дыхательных бронхиолах), где он участвует в очищении воздуха, так как обладает умеренными адгезивными свойствами. По мере дальнейшего продвижения секрета к нему присоединяется содержимое бокаловидных клеток и серомукоидных желез, формирующих гель. Гель – нерастворимая, вязкоэластичная фаза – представляет собой верхний, наружный слой бронхиального секрета толщиной 2 мкм, расположенного над ресничками. Гель состоит из гликопротеинов, которые формируют фибриллярную структуру, представляющую собой широкую ячеистую сеть, элементы которой содержат водородные связи. Гель способен перемещаться только после повышения минимального напряжения сдвига (предела текучести), т.е. тогда, когда разрываются связанные между собой ригидные цепи. Соотношение двух фаз – геля и золь – определяется активностью серозных и слизистых желез. Преобладающая активность серозных подслизистых желез приводит к образованию большого количества секрета с низким содержанием гликопротеинов – бронхорея. В противоположность этому гиперплазия слизеобразующих клеток с возрастанием их функциональной активности, наблюдаемая, например, при хроническом бронхите, бронхиальной астме и т.д., характеризуется повышением содержания гликопротеинов, фракции геля и, соответственно, увеличением вязкости бронхиального секрета [15].

До определенного момента гиперпродукция слизи носит защитный характер, но в дальнейшем изменяется не только количество, но и качество бронхиального секрета. Секретообразующие элементы воспаленной слизистой оболочки начинают продуцировать вязкую слизь, так как изменяется ее химический состав в сторону увеличения содержания гликопротеинов. Это, в свою очередь, приводит к увеличению объема фракции геля, его преобладанию над золем и, соответственно, к повы-

шению вязко-эластических свойств бронхиального секрета. Развитию гипер- и дискринии способствует также значительное увеличение как количества, так и площади распространения бокаловидных клеток вплоть до терминальных бронхиол. Существенно изменяется и качественный состав секрета: снижается содержание секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина, лизоцима – основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью [13, 16].

В результате ухудшения реологических свойств бронхиального секрета нарушается подвижность ресничек мерцательного эпителия, что блокирует их очистительную функцию: скорость движения бронхиального секрета замедляется или оно совсем прекращается. Вязкий бронхиальный секрет становится хорошей питательной средой для размножения микроорганизмов, что приводит к усугублению воспалительного процесса, нарастанию бронхиальной обструкции, формированию оксидативного стресса [10, 15, 17].

Таким образом, вышеизложенное подчеркивает необходимость применения для лечения подобных состояний препаратов, которые улучшают или облегчают отделение патологически измененного бронхиального секрета, предотвращают мукостаз и улучшают мукоцилиарный клиренс [18]. С облегчением эвакуации 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 [7, 19, 20].

При острых или хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей увеличивается как число бокаловидных клеток (соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток достигает 5 : 1 (в норме оно равно 10 : 1)), так и площадь их распространения [12]. Особенно это проявляется в терминальных бронхиолах, что еще больше утяжеляет течение заболевания. Увеличивается не только объем и вязкость мокроты, но и снижается ее эластичность из-за повышения активности протеолитических ферментов бактериального происхождения и нейтрофильной эластазы лейкоцитов. Отмечается также функциональная неполноценность секреторного α_1 -ингибитора протеиназ, которая также снижает эластические свойства мокроты [12].

Таким образом, мукоцилиарный клиренс нарушается при различных заболеваниях дыхательных путей из-за изменений физико-химического состава мокроты и дисбаланса в работе реснитчатого эпителия (см. рисунок).

Поэтому важно применить препарат, который нормализует не только состав секрета, но и регулирует работу секреторной клетки. Единственным препаратом среди мукоактивных/отхаркивающих средств, обладающим одновременно мукоурегулирующим (увеличивает синтез сиаломуцинов) и муколитическим (уменьшает вязкость секрета) эффектами, является карбоцистеин. S-карбоксиметил-цистеин – S-замещенное производное L-цистеина [5]. Препарат не содержит свободных SH-групп, непосредственно воздействует на вырабатывающие секрет клетки, находящиеся в подслизистых железах и поверхностном эпителиальном слое [21, 22].

Основной механизм его действия заключается в активации сиаловой трансферазы (фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхиального дерева), что благоприятствует нормализации синтеза сиаломуцинов (изменяется соотноше-

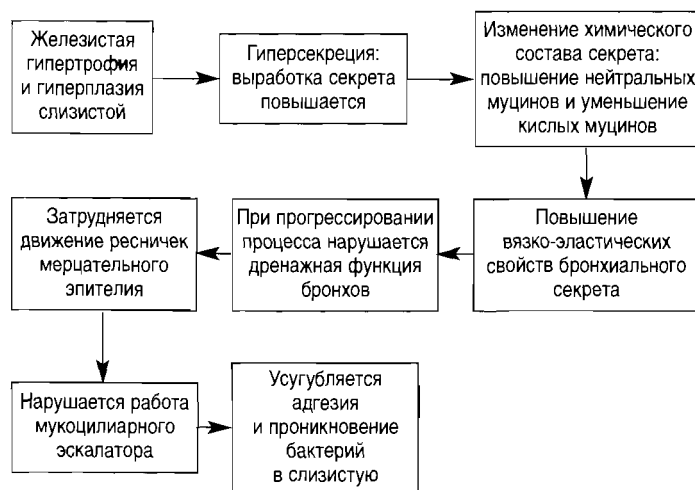


Рисунок. Основные механизмы нарушения мукоцилиарного клиренса.

ние кислых и нейтральных фракций, уменьшается количество нейтральных гликопептидов и увеличивается количество гидроксиалогликопептидов), восстанавливают такие реологические параметры, как вязкость и эластичность [7].

Гистологическая картина слизистых желез после лечения карбоцистеином подтверждает его специфическое действие, поскольку наблюдается уменьшение гипертрофии слизистых желез и количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхиолах, т.е. уменьшается количество секрета. Кроме того, восстанавливается нарушенная секреция иммуноглобулина А, улучшается мукоцилиарный клиренс за счет активации реснитчатого эпителия. Кроме прямого воздействия на муциногенную клетку, были выявлены и другие эффекты карбоцистеина: антихемотоксический, противоокислительный и ионорегуляторный [7, 12, 15, 23].

Через два часа после приема внутрь отмечается максимальный уровень в сыворотке крови и слизистой оболочке дыхательных путей и сохраняется в ней в течение 8 часов. Полное выведение препарата происходит через 3 суток, преимущественно с мочой. Действие карбоцистеина распространяется на поврежденную слизистую оболочку верхних и нижних дыхательных путей, придаточных пазух носа, среднего уха. Поэтому карбоцистеин применяется при синуситах, риносинуситах, острым средним отитом и при других заболеваниях верхних дыхательных путей, которые сопровождаются нарушениями образования, транспорта слизи и повышенной ее вязкостью. При заболеваниях нижних дыхательных путей карбоцистеин эффективно применяется при острых и рецидивирующих бронхитах, пневмониях, хронических бронхитах, бронхиальной астме, при синдроме мукоцилиарной недостаточности, синдроме Зиверта–Картагенера [24]. У детей препарат используют также при коклюше [25]. Карбоцистеин применяется также при подготовке больного к проведению бронхоскопии и бронхографии, после операций на легких, при явлениях мукостаза у реанимационных больных.

Препарат хорошо переносится, побочные эффекты наблюдаются крайне редко. Возможны аллергические реакции в виде кожной сыпи, отека Квинке, головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, кожные высыпания. Указанные симптомы, как правило, проходят при уменьшении дозы или отмене препарата. Однако

при назначении карбоцистеина следует соблюдать некоторые меры предосторожности: нецелесообразно применять другие препараты от кашля или препараты, подавляющие секреторную функцию бронхов; строго соблюдать возрастную дозировку. Противопоказан препарат при указании на повышенную чувствительность к нему в анамнезе, а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остром гломерулонефрите и остром цистите. Карбоцистеин не рекомендуется сочетать с препаратами, снижающими секрецию бронхиальной слизи, при скудном образовании мокроты, а также при склонности к запорам [26]. У больных сахарным диабетом необходимо учитывать тот факт, что 1 столовая ложка сиропа карбоцистеина содержит 6 г сахарозы [15].

Использование карбоцистеина значительно повышает эффективность антибактериальной терапии (особенно амоксициллина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина и сульфаниламидных препаратов), уменьшая вязкость воспалительного секрета, улучшает проникновение антибиотиков в бронхиальный секрет и слизистую оболочку [15]. Карбоцистеин потенцирует бронхолитический эффект теофиллинов. Отмечается также синергизм при его комбинации с глюкокортикоидами [27]. При наличии надсадного непродуктивного кашля высокоэффективна комбинация карбоцистеина с прометазинем, способствующая быстрому увеличению количества мокроты и облегчению отхаркивания.

Карбоцистеин выпускается в форме капсул и сиропов. Начальная доза для детей старше 12 лет составляет по 2 капсулы (375 мг) три раза в день. При наступлении клинического эффекта доза сокращается до 1 капсулы три раза в день. Для детей младше 12 лет используют сироп: в возрасте 2–5 лет – 2,5–5 мл 2,5% сиропа (½ чайной ложки) четыре раза в день; в возрасте 5–12 лет – 10 мл 2,5% сиропа (2 чайные ложки) четыре раза в день или 5 мл 5% сиропа (1 чайная ложка) четыре раза в день.

Следует иметь в виду, что в начале лечения карбоцистеином, в среднем ко 2–4-му дню, объем мокроты увеличивается. Такие явления не должны служить поводом для отмены препарата. В течение последующих 2–3-х дней (в абсолютном большинстве случаев к 5-му дню) применения, мокрота разжижается и заметно легче откашливается. К 7–9-м суткам лечения наблюдается хороший и стабильный муколитический эффект [12, 28].

Курс терапии при острых бронхитах обычно составляет 7–10 дней, при хронических бронхитах препарат можно использовать до 3-х недель. В некоторых случаях можно проводить более длительные курсы (до 2–3-х мес). Отменять препарат можно сразу, т.к. эффекта отмены не наблюдается.

Таким образом, выбор карбоцистеина, как муколитического средства двойного действия, является целесообразным при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, когда преобладают процессы гиперсекреции и дискринии, так как карбоцистеин нормализует реологические и биохимические свойства бронхиального секрета, регулирует процесс слизиобразования, облегчает отделение мокроты, предотвращает мукостаз и улучшает мукоцилиарный клиренс.

Литература

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; 256.

3. Нурмухамедов Р.Х. Простуда. Consilium provisorum 2001; 1(1): 15–8.
4. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Тимчик В.Г. Отхаркивающие препараты как средства для лечения обструктивных заболеваний легких. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 1997; (21).
5. Kupczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Use for treatment and antioxidant properties. Pol Merkuriusz Lek 2002; 12(69): 248–52.
6. WHO, The Use of Essential Drugs: fourth report of the WHO expert committee, (Technical Report Series No 796), Geneva, WHO, 1990.
7. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. Российский медицинский журнал 2002; 10(4).
8. Бронхиты у детей. Пособие для врачей. Под ред. В.К.Таточенко. М., 2004; 89.
9. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). Под ред. В.К.Таточенко. М., 2000; 26–9, 57–62, 183–92.
10. Рачинский С.В. и др. Бронхиты у детей. Л.: Медицина, 1978; 211.
11. Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. А.Г.Чучалина. М., 1998; 82–92.
12. Направления клинического применения препарата мукодин (S-карбоксиметилцистеин). Рекомендации по применению. Под ред. Т.Е.Гембицкой. М.: ГЕОС, 1999; 20.
13. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. М., 2001.
14. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Справочное руководство. М., 1996; 144–7.
15. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в хронической обструктивной болезни легких. Лечащий врач 01/2003.
16. Замотаев И.П. Фармакотерапия в пульмонологии: Справочник. М., 1993; 262.
17. Руководство по медицине. Диагностика и терапия. М., 1997; 1: 407–10.
18. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. Российские медицинские вести 1997; 2(4): 9–18.
19. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М., 1999; 15–36.
20. 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.
21. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 1999.
22. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум, 1993; 395.
23. Harris M.F., Fisher R.R., Management of acute lower respiratory infections. Med J Austr 1991; 155: 538–46.
24. Дзюблик А.Я., Мухин А.А., Недлинская Н.Н. и др. Применение карбоцистеина в комплексной терапии хронического обструктивного бронхита. Украинский пульмонологический журнал 1999; (2): 45–6.
25. Таточенко В.К. и др. Острые заболевания органов дыхания у детей. М.: Медицина, 1981; 206.
26. Самсыгина Г.А. Лечение кашля у детей (лекция). Ж. Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. 3/2004.
27. Библиотека врача общей практики. Бронхиальная астма. Под ред. Г.Б.Федосеева. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1996; 2: 454.
28. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: особенности клинической картины, клинико-функциональная диагностика и принципы лечения. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 1999; (2): 15–9.

Муколитик, оправдывающий доверие

БРОНХОБОС®



БРОНХОБОС®

карбоцистеин

Обладает муколитическим и мукорегулирующим эффектами
 Снижает вязкость и уменьшает количество бронхиального секрета
 Улучшает мукоцилиарный клиренс
 Повышает эффективность антимикробной терапии
 Препятствует сгущению мокроты при приеме антибиотиков
 Повышает специфический и неспецифический иммунитет
 Способствует регенерации слизистой оболочки

■ сироп 2,5 %

■ сироп 5%

Показания:

острые и хронические бронхолегочные заболевания,
 сопровождающиеся нарушением образования и выведения слизи
 воспалительные заболевания среднего уха и придаточных пазух носа
 подготовка к бронхоскопии и бронхографии

Рег. уд. П№ 014180/01-2002 от 01.07.2002

www.bosnalijek.ru
 info@bosnalijek.ru



BOSNALIJEK
 Pharmaceuticals