

Кашель: основные принципы диагностики и лечения

 С.Ю. Чикина

НИИ пульмонологии ФМБА России

Кашель — широко распространенный симптом, негативно влияющий на качество жизни больных. При отсутствии клинических признаков конкретного заболевания диагностический поиск при хроническом кашле представляет собой последовательное исключение наиболее частых причин. Неспецифическая терапия кашля заключается в подавлении кашлевого рефлекса при изнуряющем кашле либо в стимуляции мукоцилиарного клиренса и разжижении мокроты. Одним из самых активных муколитиков является N-ацетилцистеин, который воздействует практически на все звенья мукоцилиарного клиренса и имеет разнообразные лекарственные формы. N-ацетилцистеин — единственный муколитик, для которого доказана целесообразность длительного применения у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: кашель, мукоцилиарный клиренс, N-ацетилцистеин.

Кашель — широко распространенный респираторный симптом, который нередко нарушает образ жизни и активность человека. В странах Европы кашлем страдает свыше 30% населения в возрасте от 20 до 50 лет, и число таких больных ежегодно увеличивается. Среди пациентов с кашлем 60–70% составляют женщины.

В числе осложнений кашля можно назвать синкопальные состояния (беттолепия) и недержание мочи на фоне кашлевых приступов. Помимо этого кашель нередко приводит к нежелательным социальным последствиям: вызывает стресс у самого больного, возникая в неподходящей ситуации (на концерте, совещании и т.д.), и негативные эмоции у окружающих, поскольку ассоциируется с опасными заболеваниями (например, с туберкулезом легких). Это в конечном итоге может нарушать социальную адаптацию кашляющего человека. Вероятно, с этим связано нередкое развитие депрессии у больных с длительно существующим кашлем. Влияние длительного кашля на качество жизни сравнимо с влия-

нием тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Кашель называется **острым**, если он длится менее 3 нед, и **хроническим**, если продолжается более 8 нед. Такая классификация, основанная исключительно на длительности симптома, в известной степени условна: кашель длительностью от 3 до 8 нед не попадает ни в одну из этих категорий, поскольку при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) кашель нередко может сохраняться дольше 3 нед (поствирусный кашель), а хронический кашель начинается как острый.

Острый кашель чаще всего возникает при ОРВИ и практически всегда разрешается самостоятельно, хотя он может быть следствием и других бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний (пневмонии, обострения бронхиальной астмы, тромбоэмболии легочной артерии, хронической сердечной недостаточности и др.). Хронический кашель развивается на фоне различных хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, а также может быть обусловлен приемом лекарств,

Контактная информация: Чикина Светлана Юрьевна, svch@list.ru

чаще всего ингибиторов ангиотензинпре-
вращающего фермента.

Диагностика причин кашля

Большинство больных, обратившихся к врачу по поводу хронического кашля, не курят, и при первоначальном обследовании (рентгенограмма легких, спирометрия и т.д.) у них не обнаруживается патологических изменений. Поэтому диагностический поиск при хроническом кашле достаточно сложен и при отсутствии клинических признаков конкретного заболевания представляет собой последовательное исключение наиболее частых причин кашля.

Диагностика причин кашля состоит из нескольких этапов:

- 1) отмена лекарств, которые могут вызывать кашель;
- 2) последовательное исключение наиболее частых причин хронического кашля — бронхиальной астмы, гастроэзофагеально-го рефлюкса, хронического ринита;
- 3) пробное лечение бронхиальной астмы, гастроэзофагеального рефлюкса, хронического ринита даже при отсутствии убедительных лабораторно-инструментальных данных, подтверждающих эти заболевания;
- 4) исключение неврогенного характера кашля.

Алгоритм диагностики причин хронического кашля включает широкий спектр методик, начиная от рентгенографии органов грудной клетки и спирометрии и заканчивая бронхоскопией и компьютерной томографией легких. Даже после тщательного обследования больного в 20% случаев причина кашля остается невыясненной (идиопатический кашель). Таким кашлем, развивающимся после ОРВИ и обычно резистентным к терапии, чаще страдают женщины в перименопаузальном периоде.

Терапия кашля

Терапия кашля в первую очередь должна быть направлена на устранение его причины, т.е. лечение основного заболевания. Помимо этого существует неспецифическое

лечение кашля, которое заключается либо в подавлении кашлевого рефлекса с помощью противокашлевых препаратов (при чрезмерном, изнуряющем кашле), либо в стимуляции мукоцилиарного клиренса для лучшего откашливания мокроты и уменьшения воспаления в дыхательных путях.

Супрессанты кашля уменьшают повышенную активность кашлевого рефлекса до нормального уровня независимо от этиологии кашля, но не влияют на патофизиологические причины кашля. Эффективность всех супрессантов кашля очень невысока, причем многие из них не изучались в достаточно доказательных (рандомизированных плацебоконтролируемых) исследованиях, поэтому их назначение ограничивается лишь несколькими ситуациями: кашель невыясненной этиологии, период от начала этиотропной терапии кашля до наступления эффекта, неэффективность специфической терапии кашля, неоперабельный рак легкого. Отсутствуют доказательства того, что супрессанты кашля могут полностью подавить кашлевой рефлекс.

К центральным супрессантам кашля относятся наркотические (морфин, кодеин и другие опиаты) и ненаркотические (глауцин, декстрометорфан) препараты.

Кодеин является пролекарством, которое в процессе метаболизма превращается в активный морфин. Вследствие этого назначение морфина считается более надежным с позиций клинической эффективности. У врачей существуют обоснованные опасения относительно использования морфина для подавления кашля, однако в рандомизированном контролируемом исследовании морфин с медленным высвобождением в дозе 5 мг/сут у трети больных эффективно уменьшал кашель, который до этого не поддавался никакому лечению. Повышение дозы до 10 мг/сут позволило устранить кашель еще у трети пациентов. Прием морфина в таких дозах в течение 3 мес практически не вызывал нежелательных эффектов, за исключением запоров.

Ненаркотические супрессанты кашля в разнообразных комбинациях с муколитиками и бронхолитиками и периферическими противокашлевыми препаратами входят в состав многих противокашлевых безрецептурных средств.

Периферические супрессанты кашля снижают активность кашлевых рецепторов в слизистой оболочке верхних дыхательных путей за счет смягчения, увлажнения и обволакивания. К ним относятся растительные экстракты и масла, ментол, гидрокарбонат натрия, которые используются как отдельно, так и в составе комбинированных противокашлевых препаратов. Сходным влиянием обладают солевые и щелочные ингаляции. К периферическим противокашлевым препаратам также относится преноксидазин (либексин), который, уменьшая чувствительность периферических кашлевых рецепторов, обладает и центральным влиянием на кашлевой рефлекс, но в отличие от наркотических средств не оказывает угнетающего воздействия на дыхательный центр.

Растительные и комбинированные безрецептурные средства для лечения кашля должны назначаться с осторожностью из-за возможных нежелательных эффектов, связанных с кардиотоксическими свойствами входящих в их состав эфедрина и антигистаминных препаратов, риска взаимодействия с другими лекарствами, а также у пациентов с пыльцевой аллергией. Клиническая эффективность растительных препаратов для лечения кашля достоверно не доказана.

Фенспирид уменьшает объем бронхиального секрета и оказывает противовоспалительное действие, которое реализуется через блокаду H_1 -гистаминовых рецепторов, торможение фосфолипазы A_2 и синтеза простагландинов, лейкотриенов и тромбоксана. В рандомизированных открытых исследованиях отмечено значимое уменьшение выраженности кашля у больных ОРВИ и у пациентов со стабильной ХОБЛ при приеме фенспирида в дозе 160–240 мг/сут. Однако из-за недостатка высокодоказа-

тельных клинических исследований этот препарат не входит в международные клинические рекомендации по лечению кашля.

Средства, усиливающие мукоцилиарный клиренс, действуют несколькими путями:

- стимулируют секрецию жидкой фазы бронхиальной слизи при непосредственном влиянии на слизистую оболочку бронхов или через гастропульмональный рефлекс — секретолитики, или отхаркивающие средства (растительные препараты, йодиды, хлорид натрия, бикарбонат натрия, бензоат натрия);
- воздействуют на химические связи муциновых молекул — муколитики (дорназ альфа, N-ацетилцистеин — NAC);
- регулируют состав и объем бронхиального секрета — мукорегуляторы (ипратропий);
- сочетают разные свойства — карбоцистеин, амброксол и бромгексин обладают и мукорегулирующей, и муколитической активностью.

Эффект подавления избыточного кашля в большей степени доказан для ипратропия, который уменьшает выраженность кашля как при инфекциях верхних дыхательных путей, так и при хроническом бронхите. В то же время для других антихолинергических препаратов (тиотропий, окситропий) влияние на кашель не доказано.

Влияние муколитиков на выраженность кашля непостоянное. Иногда разжижение мокроты и улучшение мукоцилиарного транспорта уменьшают выраженность хронического кашля, хотя в большинстве случаев частота и тяжесть кашля не зависят от реологических свойств мокроты, особенно у больных ХОБЛ.

Роль N-ацетилцистеина в терапии кашля

Отдельные муколитики в различной степени влияют на реологические свойства мокроты. Одним из самых активных муколитиков является **N-ацетилцистеин**, действие которого распространяется практически на все звенья мукоцилиарного клиренса. NAC оказывает прямое муколитическое

действие за счет свободной сульфгидрильной группы, которая разрушает дисульфидные связи между молекулами гликопротеидов бронхиальной слизи и снижает вязкость бронхиального секрета; стимулирует секрецию менее вязких сиаломуцинов; усиливает двигательную активность ресничек благодаря снижению вязкости мокроты; повышает секрецию сурфактанта альвеолоцитами II типа. Помимо этого НАС характеризуется выраженной антиоксидантной активностью.

Первым и наиболее изученным препаратом N-ацетилцистеина является **Флуимуцил**. В многоцентровом плацебоконтролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании показана способность Флуимуцила снижать заболеваемость и облегчать тяжесть симптомов ОРВИ. В экспериментальных исследованиях на мышах сочетание НАС с противовирусными препаратами повышало выживаемость при гриппе с 58 до 92% и с 60 до 100% по сравнению с таковой при монотерапии рибавирином или осельтамивиром.

НАС является единственным муколитиком, для которого доказана целесообразность длительного применения у больных ХОБЛ. В метаанализе 8 рандомизированных клинических плацебоконтролируемых исследований было показано, что НАС снижает риск обострений ХОБЛ почти на 50% по сравнению с плацебо. Эта особенность НАС нашла отражение в международных клинических рекомендациях GOLD по ведению больных ХОБЛ, где отмечено, что муколитики и мукорегуляторы эффективны у больных ХОБЛ с вязкой мокротой (хотя их использование не является обязательным — уровень доказательности D). Кроме того, НАС благодаря антиоксидантному действию снижает частоту обострений ХОБЛ, в связи с чем он может применяться у больных с повторными обострениями ХОБЛ (уровень доказательности B).

Достоинством НАС служит большое разнообразие его лекарственных форм (пероральная, раствор для парентерального,

эндобронхиального и ингаляционного введения, комбинация с антибиотиком, назальный спрей). Пероральный путь введения препарата является наиболее удобным и привычным для пациентов, однако при этом НАС абсорбируется в тонком кишечнике и затем выделяется через слизистую оболочку трахеи и бронхов, что несколько снижает его биодоступность, а взаимодействие НАС со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта у некоторых больных может вызвать диспепсические явления. В таких случаях предпочтителен ингаляционный способ доставки, при котором НАС попадает непосредственно на слизистую оболочку дыхательных путей и уменьшается поступление лекарства в общий кровоток, что минимизирует нежелательные эффекты. Иногда с этой целью НАС вводят эндобронхиально во время бронхоскопии. Внутривенный путь введения также позволяет избежать контакта препарата со слизистой оболочкой желудка и кишечника, но главное его преимущество заключается в возможности за короткое время создать высокие концентрации НАС в плазме крови, что важно при некоторых неотложных состояниях.

Готовая комбинация НАС с антибиотиком тиамфениколом (**Флуимуцил-антибиотик ИТ**) обладает широким спектром антибактериального действия и эффективна *in vitro* в отношении распространенных возбудителей респираторных инфекций — как грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus spp.*), так и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*). Уменьшая воспаление и стимулируя клиренс мокроты, Флуимуцил-антибиотик ИТ в ряде случаев может служить альтернативой системным антибиотикам при острых инфекциях нижних дыхательных путей или инфекционных обострениях хронических заболеваний.

Назальный спрей **Ринофлуимуцил**, содержащий НАС в сочетании с симпатомиметиком туаминогептаном, может приме-

няться в лечении кашля, вызванного синдромом постназального затека, способствуя санации носовых ходов и придаточных пазух носа.

Заключение

Кашель остается серьезной проблемой современной медицины, что связано не только со сложностями дифференциальной диагностики вызывающих его состояний, но и с отсутствием достаточно эффективных препаратов для неспецифической терапии этого симптома. Это обуславливает потребность в создании новых фармакологических препаратов с высокой противокашлевой активностью и минимумом нежелательных эффектов. В настоящее время продолжаются исследования новых представителей опиатов, антагонистов нейрокининовых и брадикининовых рецепторов, ингибиторов синтеза простагландинов, модуляторов ионных (калиевых, хлоридных и т.д.) каналов и других препаратов для лечения кашля. Следует отметить, что после установления причины и механизмов возникновения кашля важно правильно определить лечебную тактику и из широкого многообразия существующих лекарственных средств выбрать именно те препараты, которые показаны конкретному больному.

Рекомендуемая литература

Мукоактивная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2006. 128 с.

Belvisi M.G., Geppetti P. Cough: current and future drugs for the treatment of chronic cough // *Thorax*. 2004. V. 59. P. 438–440.

Bolser D.C. Cough suppressants and pharmacologic protussive therapy (ACCP evidence-based clinical

practice guidelines) // *Chest*. 2006. V. 129. P. 238S–249S.

De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment // *Eur. Respir. J.* 1997. V. 10. P. 1535–1541.

Garozzo A., Tempera G., Ungheri D. et al. N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007. V. 20. № 2. P. 349–354.

Ghezzi P., Ungheri D. Synergistic combination of N-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2004. V. 17. № 1. P. 99–102.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2006.

Guo R., Pittler M.H., Ernst E. Herbal medicine for the treatment of COPD: a systematic review // *Eur. Respir. J.* 2006. V. 28. P. 330–338.

Irwin R.S., Baumann M.H., Bolser D.C. et al.; American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Executive summary // *Chest*. 2006. V. 129. P. 1S–23S.

Morice A.H. Chronic cough // *Breathe*. 2006. V. 3. № 2. P. 164.

Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A. et al. Opiate therapy in chronic cough // *Am. J. Crit. Care Med.* 2007. V. 175. P. 312–315.

Rimsza M.E., Newberry S. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications // *Pediatrics*. 2008. V. 122. P. e318–e322.

Sutherland E.R., Crapo J.D., Bowler R.P. N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *COPD*. 2006. V. 3. P. 195–202.

Cough: Principles of Diagnosis and Treatment

S.Yu. Chikina

Cough is a widespread symptom that can worsen patient's quality of life. In chronic cough, if signs and symptoms of a certain disease are absent, diagnostic work-up includes consequent investigation of all the most frequent causes of cough. Non-specific therapy of cough could be directed to inhibition of the cough reflex in patients with exhausting cough or to stimulation of the mucociliary clearance. One of the most potent mucolytic drugs is N-acetylcysteine (NAC) which could effect on all parts of mucociliary clearance. Wide range of drug formulations is a significant advantage of NAC. NAC is the sole mucolytic agent with approved benefit in long-term administration in COPD patients.

Key words: cough, mucociliary clearance, N-acetylcysteine.