

Мукорегуляторы в терапии заболеваний органов дыхания

Н.В. Трушенко, С.Ю. Чикина

Кашель является одним из наиболее распространенных симптомов заболеваний органов дыхания, существенно влияющим на качество жизни пациентов и в большинстве случаев требующим медикаментозной терапии.

На сегодняшний день существует широкий спектр мукоактивных препаратов с различным механизмом действия:

- 1) противокашлевые препараты (дексстрометорфан, кодеин и др.);
- 2) отхаркивающие препараты (натрия бензоат, корень алтея, солодки и др.);
- 3) муколитики (дорназа альфа, ацетилцистеин, амброксол и др.);
- 4) мукорегуляторы (карбоцистеин, карбоцистеина лизиновая соль);
- 5) препараты смешанного действия.

В зависимости от этиопатогенеза, продуктивности кашлевого синдрома и характера отделяемой мокроты для каждой группы мукоактивных препаратов имеется своя «ниша» в клинической практике.

Эффективность кашлевого и мукоцилиарного клиренса во многом определяется физико-химическими свойствами бронхиального секрета. Жидкость, выстилающая дыхательные пути, состоит из двух слоев: менее вязкой перилициарной жидкости (золя), покрывающей эпителиальную выстилку, и более вязкого муцинового слоя (геля), лежащего поверх золя. Муциновый слой состоит из гликопротеидов, химическая структура которых определяет вязкость секрета [1].

При подавляющем большинстве заболеваний бронхолегочной системы выявляются как количественные, так и качественные изменения секреции слизи. В начале заболевания при воспалительном процессе в бронхах повышается активность серозных подслизистых желез, в результате чего увеличивается продукция жидкого бронхиального секрета с низкой вязкостью и повышенной текучестью. Прогрессирование воспаления приводит к увеличению количества бокаловидных клеток, гипертрофии слизистых желез, изменению соотношения кислых и нейтральных гликопротеидов муцинового слоя, что повышает вязкость секрета. Усиленная секреция и увеличение вязкости слизи затрудняют движение ресничек мерцательного эпителия,

способствуют снижению местного иммунитета за счет подавления синтеза секреторного иммуноглобулина А (IgA), а также персистенции инфекционных агентов [1, 2].

Установление конкретного механизма замедления эвакуации мокроты позволяет найти оптимальный вариант мукоактивной терапии: стимулировать выведение слизи, снизить ее вязкость, уменьшить внутриклеточное образование бронхиального секрета и т.д.

Механизм действия карбоцистеина

Карбоцистеин – препарат, оказывающий двойное мукоактивное действие. Как муколитик он уменьшает патологическую вязкость мокроты в просвете бронхов, разрывая дисульфидные мостики мукопротеинов (за счет наличия в его составе сульфгидрильных групп). Являясь одновременно мукорегулятором, карбоцистеин, активируя сиалилтрансферазу, восстанавливает соотношение фукомуцинов и сиаломуцинов и таким образом нормализует реологические характеристики (вязкость и эластичность) бронхиального секрета. Кроме того, воздействуя на активность бокаловидных и серозных клеток, карбоцистеин уменьшает объем вырабатываемой слизи [3].

Механизм действия карбоцистеина является многокомпонентным. Это:

- 1) восстановление количественного соотношения кислых и нейтральных муцинов в бронхиальном секрете за счет внутриклеточного воздействия на сиаловую трансферазу бокаловидных клеток, в результате чего нормализуется вязкость и эластичность слизи;
- 2) восстановление структуры слизистой оболочки бронхов за счет уменьшения количества бокаловидных клеток и гипертрофии слизистых желез. Эти изменения приводят к снижению объема вырабатываемой слизи [1];
- 3) стимуляция мукоцилиарного клиренса за счет активации ресничек мерцательного эпителия [1, 3];
- 4) ускорение транспорта хлоридов через эпителий дыхательных путей, что также способствует мукорегуляции [4];
- 5) нормализация секреции иммунологически активного IgA (специфическая защита) и содержания сульфгидрильных групп (неспецифическая защита) [1];
- 6) выраженная противовоспалительная и антиоксидантная активность: препарат уменьшает миграцию клеток воспаления, выработку основных провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1 β , ИЛ-8 и др.), подавляет активность свободных радикалов и эластазы в легочной ткани, нормализует активность α_1 -антитрипсина [4, 5];

НИИ пульмонологии ФМБА России.

Наталья Владимировна Трушенко – аспирант.

Светлана Юрьевна Чикина – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

7) иммуномодулирующее действие: карбоцистеин стимулирует Th1-иммунный ответ с выработкой соответствующего спектра цитокинов, уменьшая таким образом аллергическое воспаление [6];

8) препятствование адгезии патогенных микроорганизмов (*Streptococcus*, *Moraxella*, *Haemophilus*, вирусы гриппа, риновирусы) к эпителиальным клеткам носоглотки и респираторному эпителию дыхательного тракта [1, 7];

9) торможение экспрессии молекул ICAM-1, за счет чего уменьшается частота ОРВИ и ассоциированных с ними обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [4];

10) выраженное антиоксидантное действие, благодаря которому карбоцистеин повышает эффективность стандартной терапии больных ХОБЛ, достоверно снижая количество обострений заболевания [16].

В настоящее время на рынке существует несколько лекарственных средств на основе карбоцистеина. Однако особое внимание следует обратить на препарат Флуифорт, поскольку это единственный мукорегулятор с оригинальной молекулой **лизиновой соли карбоцистеина**. Добавление лизина к молекуле карбоцистеина, с одной стороны, повысило эффективность препарата, а с другой – нейтрализовало кислую реакцию карбоцистеина, что существенно улучшило переносимость препарата и уменьшило число побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Именно этим обстоятельством обусловлена отличная переносимость Флуифорта даже при длительном (до 1 года) приеме у больных ХОБЛ [16].

Клиническое применение

Карбоцистеина лизиновая соль активно используется для терапии острых воспалительных заболеваний дыхательных путей, при рецидивирующем течении острого бронхита, превосходя по эффективности секретомоторные препараты [8]. Действие Флуифорта распространяется как на верхние (носоглотка, околоносовые пазухи, среднее и внутреннее ухо), так и на нижние (бронхиальное дерево, бронхиолы) отделы дыхательных путей. Таким образом, препарат предпочтителен при сочетанном поражении верхних и нижних дыхательных путей.

Учитывая мукорегуляторные свойства карбоцистеина, его применение особенно актуально у больных с хронической бронхолегочной патологией, которых беспокоит кашель с отделением большого количества мокроты [4].

При профилактическом сезонном курсовом назначении карбоцистеина в течение 7 мес у больных хроническим бронхитом отмечалось значительное снижение интенсивности кашля (на 30–40%), объема мокроты (на 23–47%), оцененных в баллах, и числа обострений в год [9].

За счет своего мукорегулирующего, антиоксидантного и противовоспалительного действия карбоцистеин является препаратом выбора у пациентов с **ХОБЛ**. В патогенезе ХОБЛ важную роль играет оксидативный стресс, который приводит к неконтролируемой активности эластаз, де-

струкции легочной ткани, снижает активность ресничек мерцательного эпителия, увеличивает продукцию слизи бокаловидными клетками и способствует развитию дисфункции дыхательных мышц [4]. Таким образом, карбоцистеин может модифицировать течение болезни.

В 2006 г. был проведен метаанализ исследований эффективности муколитических препаратов, в том числе карбоцистеина, у пациентов с ХОБЛ; суммарное число пациентов в этих исследованиях составило 7335 человек. Результаты метаанализа показали, что при длительном пероральном использовании муколитиков (более 2 мес) сокращалось число обострений и дней нетрудоспособности и уменьшалась длительность применения антибиотиков. В отношении динамики легочной функции данные были неоднозначными. Недостатком этого метаанализа являлось то, что многие пациенты, включенные в исследования, не получали терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Кроме того, большинство исследований проводилось в зимний сезон, т.е. в период максимальной частоты обострений. Влияние муколитиков на частоту обострений ХОБЛ в летний период, возможно, менее выражено [4].

В нескольких исследованиях оценивалось влияние длительной терапии карбоцистеином на течение ХОБЛ. Согласно полученным данным, карбоцистеин действительно уменьшал частоту обострений и заболеваемость ОРВИ у больных ХОБЛ и улучшал качество жизни. Однако различия с плацебо были статистически значимыми только

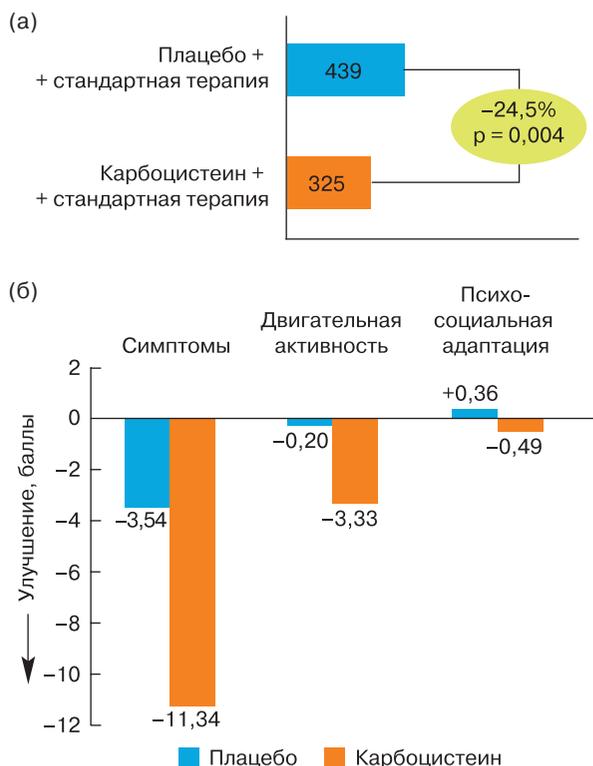


Рис. 1. Уменьшение количества обострений (а) и улучшение качества жизни пациентов (по вопроснику SGRQ) (б) при добавлении карбоцистеина к стандартной терапии ХОБЛ [16].

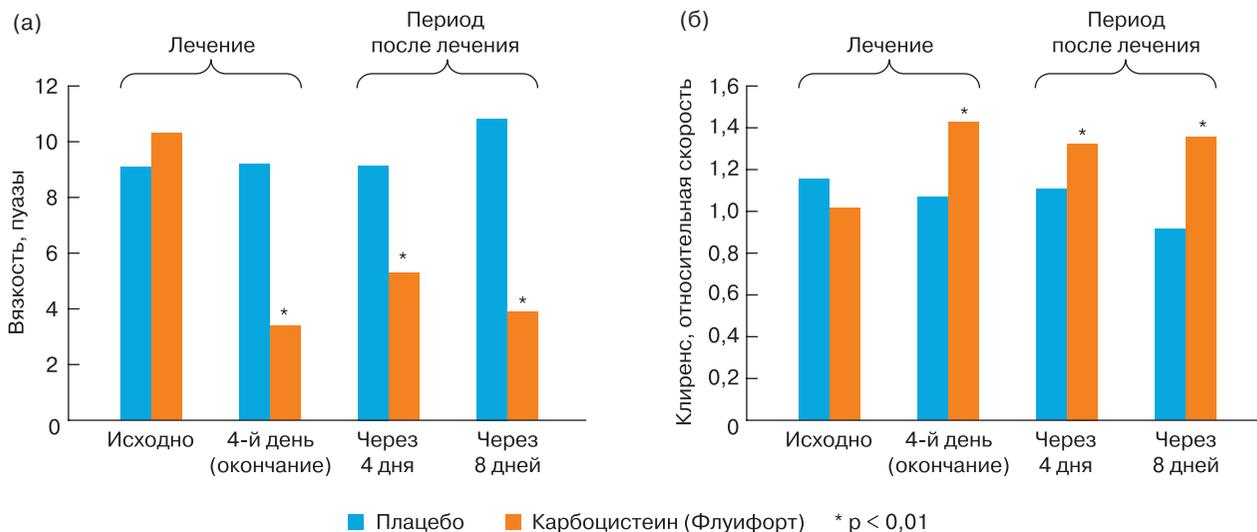


Рис. 2. Эффект последействия карбоцистеина (Флуифорта) [15]. а – вязкость мокроты, б – мукоцилиарный клиренс.

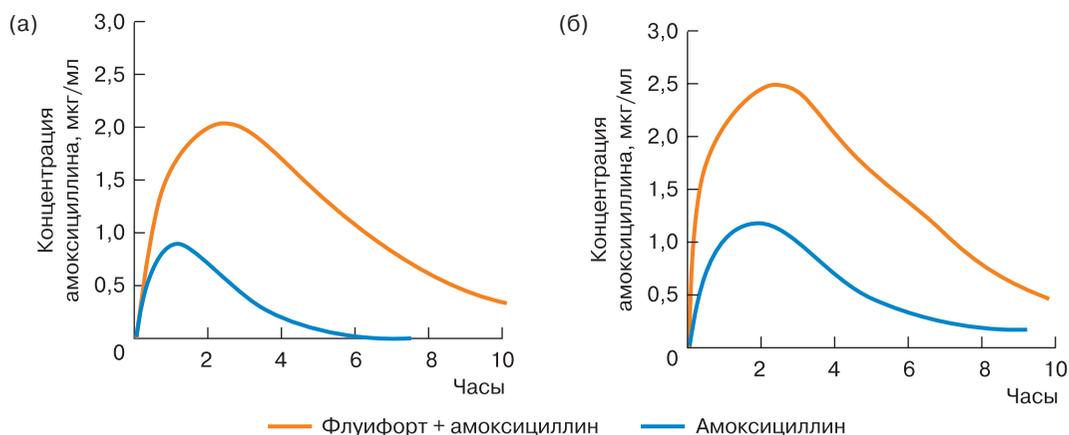


Рис. 3. Увеличение концентрации амоксициллина в бронхоальвеолярной жидкости при применении Флуифорта [4]. а – 1-й день, б – 4-й день.

при длительности терапии карбоцистеином не менее 6 мес [4]. Так, в 2008 г. в журнале "Lancet" были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования, которое охватывало 709 больных ХОБЛ в 30 центрах [16]. В этом исследовании одна группа больных получала стандартную терапию (бронхолитическую, противовоспалительную и антибактериальную) в течение 12 мес, а другая группа наряду со стандартной терапией получала карбоцистеин. В результате было выявлено, что добавление карбоцистеина к стандартной терапии ХОБЛ значительно повышает ее эффективность: частота обострений ХОБЛ снижалась на 24,5%, существенно улучшалось качество жизни больных (рис. 1).

Таким образом, карбоцистеин рекомендуется в первую очередь больным ХОБЛ с частыми обострениями и хроническим выделением мокроты. На фоне лечения карбоцистеином пациенты с ХОБЛ отмечают уменьшение выраженности симптомов, связанных с продукцией мокроты и инфекционными обострениями [4].

Y. Ishiura et al. выполнили двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором доказали, что у пациентов с **бронхиальной астмой** на фоне 4-недельного курса терапии карбоцистеином значительно уменьшался кашель, индуцированный капсаицином. Карбоцистеин сравнивали с муколитиком амброксолом, который таким эффектом не обладал [10]. Авторы предположили, что противокашлевой эффект карбоцистеина может быть обусловлен нормализацией активности нейтральной эндопептидазы, которая уменьшает повреждение респираторного эпителия и бронхиальную гиперреактивность. Таким образом, карбоцистеин может быть использован в терапии больных с кашлевым вариантом бронхиальной астмы и при других воспалительных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся надсадным мучительным кашлем [4].

В одном из последних исследований на моделях животных было показано, что карбоцистеин снижает степень бронхиальной гиперреактивности и количество эозинофилов в дыхательных путях, уменьшает метаплазию бокаловидных клеток. Основным механизмом подавления аллер-

гического воспаления при этом является изменение цитокинового профиля под воздействием карбоцистеина (повышение уровня цитокинов Th1, ИЛ-12, интерферона- γ , противовоспалительного цитокина ИЛ-10). При сочетанном применении монтелукаста и карбоцистеина этот эффект усиливался. Аддитивный эффект монтелукаста и карбоцистеина может быть обусловлен комплексным воздействием на цитокиновый профиль (карбоцистеин усиливает выработку Th1-цитокинов, монтелукаст подавляет Th2-ответ) и противовоспалительным действием обоих препаратов [11].

В сравнительном исследовании, проведенном G. Caramia et al., терапия карбоцистеином в течение 80 дней у пациентов с **муковисцидозом** улучшала реологические свойства мокроты, уменьшала степень дыхательной недостаточности, увеличивала дыхательный объем, пиковую скорость выдоха и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду [12]. Таким образом, применение карбоцистеина в сочетании с другими муколитиками для усиления муколитического эффекта или в качестве самостоятельного мукоактивного средства представляется целесообразным у нетяжелых пациентов с муковисцидозом в амбулаторных условиях [13].

Карбоцистеин также может применяться в лечении **онкологических** больных. В составе комплексной антиоксидантной терапии у пациентов с раковой кахексией препарат влиял на цитокиновый профиль, уменьшал потерю массы тела, общую слабость и способствовал улучшению качества жизни [14].

Для практических врачей важно то, что Флуифорт обладает "постмукоактивным эффектом": после короткого (4 дня) курса в средней терапевтической дозе (2,7 г/сут) эффект уменьшения вязкости мокроты и улучшения мукоцилиарного транспорта сохранялся до 8-го дня [15] (рис. 2).

При использовании мукоактивных средств в лечении заболеваний респираторной системы следует учитывать совместимость препаратов. Достоинством карбоцистеина яв-

ФЛУИФОРТ[®]

Карбоцистеина лизиновая соль

Современный мукоРЕГУЛЯТОР для лечения острых и хронических респираторных заболеваний у детей и взрослых



Ускоряет выздоровление и снижает процент осложнений*

- **Восстанавливает** реологические свойства мокроты
- **Улучшает** мукоцилиарный клиренс
- **Уменьшает** адгезию патогенных агентов к респираторному эпителию

Уменьшает количество обострений ХОБЛ на 24,5%**

- **Значительно улучшает** качество жизни больных
- **Отличная переносимость** даже при длительном (6-12 мес) приеме

* Sevieri G., Brit. Med. J., 1990; Bonci M., Minerva Med., 1992

** Zheng J.P. et al., Lancet, 2008



Dompé

ССС LTD
"Си Эс Си Лид"

ляется то, что при сочетанном применении с antimicrobными средствами он способствует проникновению последних в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов [3]. Так, у больных с инфекционным обострением хронического бронхита карбоцистеин улучшал проникновение амоксициллина в бронхиальный секрет при их совместном назначении [4] (рис. 3). Карбоцистеин также потенцирует

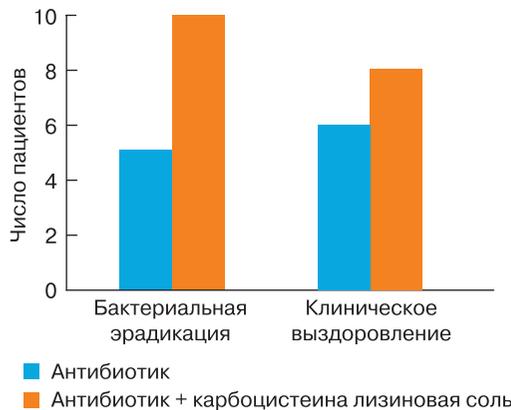


Рис. 4. Ускорение бактериальной эрадикации и клинического выздоровления у больных острым бронхитом при использовании комбинации Флуифорта с антибиотиками: результаты после 5 дней терапии (n = 45) [17].

бронхолитический эффект теofilлинов и обладает синергизмом при комбинации с глюкокортикостероидами [1].

Применение Флуифорта у больных острым бронхитом не только нормализует реологические свойства мокроты, но и ускоряет бактериальную эрадикацию и клиническое выздоровление [17] (рис. 4). У детей при лечении секреторных отитов применение Флуифорта позволило ускорить процесс выздоровления, а также существенно уменьшить процент осложнений в виде снижения слуха – с 65% (в контрольной группе, n = 20) до 15% (в группе с применением Флуифорта, n = 20) [18].

Таким образом, мукоадаптор Флуифорт твердо занял свое место в составе комплексной терапии заболева-

ний органов дыхания и в некоторых клинических ситуациях имеет значительные преимущества перед другими мукоадаптивными препаратами благодаря своей мукоадаптивной активности и комплексному иммуномодулирующему, противовоспалительному, антиоксидантному воздействию.

Список литературы

1. Амелина Е.Л. и др. Мукоадаптивная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М., 2006.
2. Кобылянский В.И. и др. // Клинический журнал. 2006. Т. 84. № 8. С. 15.
3. Синопальников А.И. и др. // Рос. мед. вестн. 1997. Т. 2. № 4. С. 9.
4. Hooper C., Calvert J. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008. V. 3. № 4. P. 659.
5. Pinamonti S. et al. // Panminerva Med. 2001. V. 43. № 3. P. 215.
6. Takeda K. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 26. P. 577.
7. Sun L. et al. // Respirology. 2010. V. 15. № 7. P. 1064.
8. Bánovcin P. et al. // Cesk. Pediatr. 1992. V. 47. № 9. P. 543.
9. Свечник А.А. Иммуноадаптивные эффекты карбоцистеина и эссенциальных фосфолипидов, обогащенных ретиноидами и токоферолом, в комплексной терапии хронического обструктивного бронхита: Дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 2009.
10. Ishiura Y. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003. V. 55. P. 504.
11. Takeda K. et al. // Br. J. Pharmacol. 2010. V. 160. P. 1399.
12. Caramia G. et al. // J. Int. Med. Res. 1995. V. 23. № 4. P. 284.
13. Углицкий А.К. Сравнительная оценка эффективности мукоадаптивных препаратов при муковисцидозе у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
14. Tazi E.M., Errihani H. // Indian J. Palliat. Care. 2010. V. 16. № 3. P. 129.
15. Braga P.C. et al. // Respiration. 1990. V. 57. № 6. P. 353.
16. Zheng J.P. et al. // Lancet. 2008. V. 371. P. 2013.
17. Sevieri G. // Br. Med. J. 1990. V. 13. P. 337.
18. Bonci M., Bozzi A. // Minerva Med. 1992. V. 83. P. 3. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832