

# Кашель: в фокусе протуссивная терапия

Профессор А.А. Зайцев

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва

## РЕЗЮМЕ

В России ежегодно регистрируется 40 млн случаев респираторных инфекций, при этом можно предположить, что реальное количество переносящих острое респираторное заболевание существенно выше. Значительная часть пациентов обращается за медицинской помощью также именно с жалобами на кашель. В России согласно результатам исследования, проведенного в Рязани, 14,8% респондентов предъявляли жалобы на хронический кашель.

Муколитическая терапия является наиболее безопасной в лечении пациентов с продуктивным кашлем. Наиболее широко применяется в клинической практике ацетилцистеин. Муколитическое действие препарата реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Помимо этого, ацетилцистеин обладает антиоксидантным действием. Ацетилцистеин имеет формы для перорального, парентерального и ингаляционного применения.

В зависимости от этиологии, патогенеза и характера течения заболевания при каждом виде кашля требуется соответствующая терапия. На первый план в лечении продуктивного кашля выходит протуссивная терапия, включающая современные и безопасные муколитические препараты, ярким представителем которых является ацетилцистеин (ЭСПА-НАЦ®) в удобной лекарственной форме.

**Ключевые слова:** продуктивный кашель, респираторная инфекция, протуссивная терапия, муколитическая терапия, ацетилцистеин, ЭСПА-НАЦ®.

**Для цитирования:** Зайцев А.А. Кашель: в фокусе протуссивная терапия // РМЖ. 2018. № 10 (1). С. 22–25.

## ABSTRACT

**Cough: in the focus of protous therapy**

A.A. Zaicev

*The main military clinical hospital named after Acad. N.N. Burdenko, Moscow*

*In Russia, about 40 million cases of respiratory infections are registered every year, and it can be assumed that the actual number of people suffering from acute respiratory illness is much higher, and it is obvious that a significant number of patients seek medical help also with complaints of cough. In Russia, based on the results of a study carried out in Ryazan, 14.8% of respondents complained of a chronic cough.*

*Mucolytic therapy is the safest in the treatment of patients with productive cough. The most widely spread in clinical practice is acetylcysteine. The mucolytic effect of the drug is realized in the bronchi lumen and is based on the presence of sulfhydryl SH-groups in its molecule, which break the disulfide bonds of mucopolysaccharides of sputum, making it less viscous. In addition, acetylcysteine has an antioxidant effect. Acetylcysteine has oral, parenteral and inhalation forms.*

*Depending on the etiology, pathogenesis and nature of the course of the disease, each type of cough requires appropriate therapy. In this case, the first stage in the treatment of productive cough comes protous therapy, including more modern and safe mucolytic drugs, a bright and reliable representative among which is acetylcysteine (ESPA-NAC®) in a convenient dosage form.*

**Key words:** productive cough, respiratory infection, protous therapy, mucolytic therapy, acetylcysteine, ESPA-NAC®.

**For citation:** Zaicev A.A. Cough: in the focus of protous therapy // RMJ. 2018. № 10 (1). P. 22–25.

## ВВЕДЕНИЕ

Начиная разговор о наиболее распространенном симптоме заболеваний органов дыхания — кашле, стоит упомянуть, что именно он является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью на амбулаторном этапе [1–4]. Наиболее известные работы по эпидемиологии кашля свидетельствуют о том, что острый кашель, сопровождающий течение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), наблюдается у 45–48 млн больных в Великобритании ежегодно, при этом около 12 млн пациентов обращаются за медицинской помощью именно в связи с жалобами на кашель [1]. В России ежегодно регистрируется порядка 40 млн случаев респираторных инфекций [5], при этом можно предположить, что реальное

количество переносящих острое респираторное заболевание значительно выше [5, 6]. Значительная часть пациентов обращается за медицинской помощью также именно с жалобами на кашель. Известно, что хронический кашель отмечается у 18% жителей США, 16% англичан, 11% шведов, 11,9% итальянцев [3, 4, 7]. В России, согласно результатам исследования, проведенного в Рязани, 14,8% респондентов предъявляли жалобы на хронический кашель [3].

Существует значительное число различных определений кашля. Так, эксперты Британского торакального общества определяют кашель как «форсированный экспираторный маневр, происходящий обычно при закрытых голосовых связках, который сопровождается характерными звуками» [2]. Среди клинических определений стоит выделить следую-

щее: кашель — это рефлекторная, защитно-приспособительная реакция организма, направленная на выведение из дыхательных путей инородных веществ и/или патологически измененного трахеобронхиального секрета [3, 8, 9].

Возникает кашель при раздражении кашлевых рецепторов, расположенных в слизистой оболочке гортани, трахеи, бронхов, плевры, носа, ушей, перикарда, пищевода под влиянием различных факторов (вдыхание аэрополлютантов, табачного дыма, затекание назального секрета, измененная мокрота, воспаление слизистой дыхательных путей и пр.). Кашлевые рецепторы подразделяются на быстро адаптирующиеся (ирритантные), реагирующие на механические, термические, химические раздражители, и С-рецепторы, которые стимулируются медиаторами воспаления (простагландинами, брадикининами, субстанцией P<sup>1</sup> и др.). Возникающий при раздражении рецепторов импульс передается через афферентные волокна блуждающего нерва в кашлевую центр, расположенный в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов, идущих к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, сокращение которых приводит к закрытию голосовой щели с последующим ее открытием и выталкиванием с большой скоростью воздуха, что называется кашлем.

## Этиология, классификация и особенности ведения кашля

По характеру кашля выделяют непродуктивный, или сухой, кашель и продуктивный (т. е. с выделением/экспекторацией мокроты) [3, 8, 9]. Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными/инфекционными поражениями дыхательных путей, сопровождающимися гиперпродукцией бронхиальной слизи.

Наиболее важным критерием, позволяющим выделить основные причины кашля, является его длительность. По данному показателю кашель классифицируется на:

- острый (кратковременный) — до 3 нед.;
- подострый (затяжной, постинфекционный) — от 3 до 8 нед.;
- хронический кашель (длительный) — более 8 нед.

Так, острый кашель, как правило, обусловлен ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей, наблюдается при пневмонии, обострениях бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Причинами подострого (постинфекционного) кашля длительностью от 3 до 8 нед. являются гиперреактивность бронхов, развитие трахеобронхиальной дискинезии вследствие перенесенной вирусной или микоплазменной (*Mycoplasma pneumoniae*) и хламидийной (*Chlamydia pneumoniae*) инфекции. Подострый кашель часто носит затяжной характер и невосприимчив к стандартной противокашлевой терапии. Значимой, по данным ряда авторов, и недооцененной в клинической практике причиной подострого кашля у взрослых может также являться течение инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* (коклюш).

Длительный (более 8 нед.) продуктивный кашель может наблюдаться при ХОБЛ, бронхоэктатической болезни, новообразованиях дыхательных путей и легких, абсцессе легкого. Непродуктивный хронический кашель нередко наблюдается

у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), болезнями сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность). Нередко кашель связан с приемом лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, амиодарон, ингаляционные препараты).

При ведении пациента с **острым кашлем** диагностический алгоритм должен быть направлен на установление диагноза и определение необходимости дальнейшего обследования больного. В подавляющем большинстве случаев жалобы на острый сухой кашель связаны с переносимой больным ОРВИ [3, 4, 9]. В данной ситуации диагноз основывается на совокупности клинических признаков: ринореи, общего недомогания, гипертермии (как правило, наблюдается субфебрильная температура тела), першения, боли в горле, сухого кашля; проведение какого-либо инструментального обследования чаще всего нецелесообразно. Напротив, при остро возникшем кашле, сопровождающемся фебрильной лихорадкой, ознобом, болью в груди, усиливающейся на вдохе / при кашле, тахипноэ, при появлении гнойного характера откашливаемой мокроты, а также при наличии локальной физической симптоматики (укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, феномен крепитации, влажных хрипов и др.) следует склониться в пользу клинического диагноза внебольничной пневмонии (ВП) и провести рентгенологическое исследование. Показаниями для обязательного (неотложного) проведения рентгенографии органов грудной клетки также являются жалобы больного на кашель с кровохарканьем, одышку, потерю веса (неопластический процесс) [9].

**Хронический кашель** является показанием к углубленному обследованию больного с использованием лучевых, лабораторных, инструментальных методов диагностики [3, 4, 9]. В числе обязательных методов при выполнении диагностического алгоритма у больного с длительным кашлем необходимо выделить: тщательно собранный анамнез заболевания (с уточнением профессиональных вредностей, стажа табакокурения, аллергологической составляющей и пр.); рентгенографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа; спирометрию (при наличии бронхообструктивных нарушений — выполнение пробы с бронхолитиком). У пациентов с нормальными показателями спирометрии, но при подозрении на кашлевой вариант БА целесообразно выполнение метахолинового бронхопровокационного теста. Проводятся также аллергологическое обследование, фибробронхоскопия (с обязательным микробиологическим, цитологическим исследованием промывных вод бронхов) в случае подозрения на наличие инородного тела, неопластический процесс; компьютерная томография, фиброгастроскопия с целью диагностики ГЭРБ, рентгенография трахеи с функциональными тестами (кашель, глубокий вдох, выдох). В числе лабораторных методов диагностики следует упомянуть общий анализ мокроты, бактериоскопию мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не менее 3 раз, посев мокроты на КУМ (не менее 3 образцов), исследование методом ПЦР; исследование общего и специфических IgE, исследование крови на антитела к *Chlamydia pneumoniae* и *M. pneumoniae* (при наличии возможностей — ПЦР-диагностика образца мокроты, жидкости

<sup>1</sup> Субстанция P — нейрпептид, который оказывает стимулирующее действие на секрецию слизи бокаловидными клетками и слизистыми железами, усиливает проницаемость микрососудов, экссудацию плазмы в просвет дыхательных путей, увеличивает выраженность воспалительного отека в слизистой бронхов. Субстанция P усиливает дегрануляцию тучных клеток, что ведет к высвобождению биологически активных веществ, обладающих провоспалительным эффектом.

при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ)), бактериологическое и серологическое (определение антител в сыворотке крови) исследования на *Bordetella pertussis* и *B. paraptussis*.

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ КАШЛЯ

Рациональная фармакотерапия кашля основывается в первую очередь на установлении диагноза заболевания, анализе особенностей кашля, таких как: характер отхождения мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета (слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.); интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон; наличие обструкции дыхательных путей и пр. [4, 9].

Лечение кашля складывается из двух главных направлений:

- терапии, которая повышает эффективность кашля (protussive);
- терапии, которая контролирует, предупреждает или устраняет кашель (antitussive) [10, 11].

Протуссивная терапия применяется у пациентов с продуктивным кашлем. К средствам, позволяющим управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета, относятся мукоактивные препараты [3, 4, 9]. Среди них выделяют 3 основные группы:

- мукокинетики — препараты, влияющие на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) зелевого компонента бронхиального секрета (усиливают мукоцилиарный транспорт);
- муколитики — влияют на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого слоя бронхиального секрета — разрушают полимерные связи;
- мукорегуляторы — лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой бронхов [3, 4, 8, 9].

Кроме того, выделяют препараты, восстанавливающие или поддерживающие функциональную активность цилиарных клеток слизистой бронхов, — стимуляторы мукоцилиарного клиренса (бронхолитики) [8].

Мукокинетики, как правило, являются препаратами растительного происхождения и в рамках серьезных клинических исследований не изучались. Стоит также заметить, что мукокинетики рефлекторного действия (корень солодки, алтея, трава термопсиса) в дозах, достаточных для того, чтобы значимо усилить секрецию, могут вызывать ряд нежелательных явлений: тошноту, рвоту, бронхоспазм. Поэтому в настоящее время мукокинетики в значительной мере вытеснены более эффективными и безопасными муколитическими препаратами [8, 9].

Среди муколитиков и мукорегуляторов принято выделять 2 группы: средства, реализующие свой эффект преимущественно в просвете бронхов, и препараты, нормализующие образование бронхиального секрета (табл. 1).

Основными целями проводимой муколитической терапии являются уменьшение образования мокроты, ее регидратация, разжижение и стимуляция выведения.

Действие ферментных препаратов основано на расщеплении комплекса мукопротеинов или нуклеиновых кислот, что уменьшает вязкость мокроты. Применение ферментных препаратов может сопровождаться аллергическими реакциями, усугублением бронхиальной обструкции, исключение составляет дорназа альфа, исполь-

**Таблица 1.** Муколитики и мукорегуляторы [8, 9]

Нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета	Действующие в просвете бронхов	
	на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов	на пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты
Вазициноиды (бромгексин, амброксол) Гвайфенезин <sup>1</sup> Карбоцистеин <sup>2</sup>	Ацетилцистеин Эрдостеин	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа)
<b>Комбинированные препараты</b>		
Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол Амброксол + натрия глицирризинат + трава тимьяна		

<sup>1</sup> гвайфенезин обладает свойствами муколитика и мукокинетика;

<sup>2</sup> карбоцистеин обладает свойствами мукорегулятора и муколитика.

зующаяся для разрушения внеклеточной ДНК, содержащейся в вязком бронхиальном секрете больных муковисцидозом [8, 9]. Применение у данной категории больных дорназы альфа позволяет снизить риск развития инфекционных осложнений. Следует отметить, что использование препарата у больных с бронхоэктазами, не обусловленными муковисцидозом, не рекомендуется.

Группу препаратов, нормализующих внутриклеточное образование бронхиального секрета, составляют бромгексин, амброксол и мукорегулятор карбоцистеин. Бромгексин является пролекарством и в организме метаболизируется с образованием активного метаболита — амброксола, который определяет основные эффекты препарата. Бромгексин, амброксол оказывают муколитическое и секретолитическое действие. Отличительной особенностью бромгексина является наличие у него умеренного противокашлевого эффекта. Амброксола гидрохлорид обеспечивает более выраженный муколитический эффект. Препарат стимулирует образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости за счет изменения химизма мукополисахаридов мокроты, улучшает мукоцилиарный транспорт путем стимуляции двигательной активности ресничек мерцательного эпителия [8, 9]. Способность амброксола повышать синтез, секрецию сурфактанта и блокировать его распад значительно выше, чем у бромгексина. Препарат может применяться парентерально, *per os* или ингаляционно.

Карбоцистеин обладает одновременно мукорегулирующим и муколитическим эффектами. Механизм действия препарата связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и нормализацией соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета (восстановление вязкости и эластичности слизи) [8, 9]. Мукорегуляторное действие заключается в уменьшении в слизистой бронхов избыточного количества бокаловидных клеток и снижении количества вырабатываемой слизи. Применение карбоцистеина сопровождается восстановлением секреции IgA, улучшением мукоцилиарного клиренса за счет восстановления активности ресниччатых клеток и реализуется на всем протяжении респираторного тракта (полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути). Препарат выпускается только в формах для перорального применения (таблетки, капсулы, сироп).

Эрдостеин — муколитический препарат смешанного действия, содержащий 2 сульфгидрильные группы, которые высвобождаются в процессе метаболизма. В ре-

зультате образуются 3 активных метаболита, которые обладают муколитическими и антиоксидантными свойствами. Механизм влияния на мукоцилиарный клиренс опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыв дисульфидных мостиков), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей, стимуляции моторной функции, также препарат обладает умеренным противокашлевым эффектом. Благодаря сульфгидрильным группам у эрдостеина присутствует антиоксидантное действие за счет снижения образования активных форм кислорода. Эрдостеин увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей. Перспективы применения эрдостеина связаны с возможностью его длительного использования у больных ХОБЛ [12]. Например, в исследовании M. Fioretti et al. в группе больных, принимавших эрдостеин, количество обострений было значительно меньше по сравнению с таковым в группе плацебо — 48,9% и 12,6% соответственно [13]. В исследовании RESTORE [14], в котором больные ХОБЛ принимали эрдостеин (600 мг/сут) или плацебо в течение 12 мес., было показано, что использование препарата приводит к снижению частоты обострений на 19,4%. Эрдостеин также уменьшал продолжительность обострения вне зависимости от его тяжести на 24,6%.

Особо необходимо выделить наиболее широко применяющийся в клинической практике ацетилцистеин. Муколитическое действие препарата реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Помимо этого, ацетилцистеин обладает антиоксидантным действием. Ацетилцистеин доступен в разнообразных лекарственных формах — как для перорального, так и для парентерального и ингаляционного применения [3, 4, 8, 9]. Удобной лекарственной формой отличается содержащий ацетилцистеин препарат ЭСПА-НАЦ®. Выпускается он в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь с дозировкой 200 мг для взрослых и детей старше 2 лет, принимается по 1 пакету (200 мг) 2–3 р./сут в зависимости от возраста и диагноза; с дозировкой 600 мг — для взрослых и детей старше 14 лет (старше 6 лет при муковисцидозе), принимается по 1 пакету 1 р./сут, имеет приятный запах апельсина [15]. Возможность приема ацетилцистеина 1 р./сут способствует наиболее высокой compliance пациентов [16]. Препарат является мощным антиоксидантом, оказывающим как прямое, так и не прямое действие [3, 4, 8, 9, 12]. Ацетилцистеин инактивирует активные метаболиты кислорода за счет наличия свободной тиольной группы, взаимодействующей с группами свободных радикалов и реактивных кислородных метаболитов (прямое антиоксидантное действие). Непрямое антиоксидантное действие препарата связано с увеличением синтеза глутатиона. Сочетание муколитических и антиоксидантных свойств ацетилцистеина позволило успешно использовать его в терапии ХОБЛ [17]. В настоящее время имеется целый ряд доказательств уменьшения частоты эпизодов обострения ХОБЛ на фоне приема ацетилцистеина у больных с частыми обострениями [17, 18]. Так, в РКИ N. Hansen et al. прием больными ацетилцистеина в дозе 600 мг 2 р./сут [19] характеризовался уменьшением числа обострений на 40% по сравнению с таковым на фоне приема плацебо. Метаанализ C. Stey et al. также подтвердил снижение количества обострений ХОБЛ при длительной (до 6 мес.) терапии ацетилцистеином [20].

Существуют данные о положительном влиянии больших доз N-ацетилцистеина непосредственно при обострении ХОБЛ. Так, в исследовании R. Zuin et al. больные с обострением в дополнение к стандартной терапии получали плацебо, ацетилцистеин в дозах 600 мг/сут и 1200 мг/сут. В группах, получающих ацетилцистеин, к 10-му дню были отмечены улучшение ОФВ<sub>1</sub>, более выраженный регресс клинических симптомов, кроме этого, выявлено более быстрое по сравнению с плацебо снижение уровней C-реактивного белка и интерлейкина-8 [21].

В исследовании NIACE [22], включившем 120 пациентов со стабильным течением ХОБЛ и длившемся 1 год, больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю вошли пациенты, получавшие ацетилцистеин 1200 мг/сут, во 2-й больные принимали плацебо. Через 1 год в группе ацетилцистеина было зарегистрировано достоверное улучшение функции мелких дыхательных путей (увеличение объемной форсированной скорости выдоха (FEF) на 25–75%,  $p=0,037$ ), значимое снижение частоты обострений (0,96 в год против 1,71 в год в группе плацебо,  $p=0,196$ ), значимое снижение частоты госпитализаций (0,5 в год против 0,8 в год,  $p=0,196$ ) по сравнению с таковыми у больных, получавших плацебо. В другом исследовании было показано, что ацетилцистеин в дозе 1200 мг/сут уменьшал гиперинфляцию через 12 нед. у пациентов со стабильным течением ХОБЛ по сравнению с плацебо [23]. В многоцентровом исследовании Pantheon [24], включившем 1006 пациентов, частота обострений ХОБЛ на фоне применения ацетилцистеина снизилась в среднем на 22%, при этом лучшие результаты наблюдались у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (частота обострений уменьшилась на 39%) и пациентов, не получавших ингаляционные стероиды (снижение частоты обострений на 29%). Поэтому в Глобальной стратегии по диагностике, ведению и профилактике ХОБЛ [25] в настоящее время указано на возможность регулярного приема муколитиков (ацетилцистеин и карбоцистеин) пациентами с ХОБЛ, не получающими ингаляционных кортикостероидов. Такая стратегия, по мнению экспертов, приводит к уменьшению частоты обострений и улучшению качества жизни.

Весьма интересными являются данные о применении ацетилцистеина при ВП. Так, в российском исследовании [26] госпитализированные пациенты с пневмонией дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получали ацетилцистеин в дозе 40 мг/кг/сут в/в капельно в течение 7 дней. На фоне лечения ацетилцистеином у курящих пациентов с ВП регресс инфильтративных изменений в легких наблюдался в более ранние сроки по сравнению с таковым у контрольной группы. Кроме того, у курильщиков, переносящих пневмонию, было отмечено уменьшение вероятности развития пневмофиброза в 2,5 раза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в зависимости от этиологии, патогенеза и характера течения заболевания при каждом виде кашля требуется соответствующая терапия. При этом на первый план в лечении продуктивного кашля выходит протуссивная терапия, включающая современные и безопасные муколитические препараты, ярким представителем которых является ацетилцистеин (ЭСПА-НАЦ®) в удобной лекарственной форме.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>