**Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике**

Профессор И.Н. Захарова, профессор Н.А. Коровина, д.м.н. А.Л. **Заплатников**

РМАПО

Кашель – рефлекторная, защитно–приспособительная реакция организма, направленная на выведение из дыхательных путей инородных веществ и/или патологически измененного трахеобронхиального секрета. Раздражение чувствительных окончаний n.vagus, расположенных в органах дыхания, приводит к передаче нервных импульсов в кашлевой центр продолговатого мозга. В результате возбуждения кашлевого центра формируется ответная реакция – глубокий вдох, а затем синхронное сокращение мышц гортани, бронхов, грудной клетки, живота и диафрагмы при закрытой голосовой щели с последующим ее открытием и коротким, форсированным толчкообразным выдохом [4,8,9].

Следует отметить, что в физиологических условиях кашель играет лишь вспомогательную роль в процессах очищения дыхательных путей, т.к. основными механизмами санации являются мукоцилиарный клиренс и перистальтика мелких бронхов [8,12,13]. Мукоцилиарный клиренс обеспечивается адекватной работой мерцательного эпителия слизистых, реснички которого постоянными колебательными движениями «выталкивают» слизь из воздухоносных путей в проксимальном направлении. При этом скорость выведения трахеобронхиальной слизи из нижних дыхательных путей зависит не только от функциональной активности мерцательного эпителия, но и от реологических свойств самого секрета. Так, если в нормальных условиях трахеобронхиальная слизь характеризуется низкой вязкостью и хорошей текучестью, то при развитии воспалительных процессов отмечается значительное ухудшение ее реологических параметров и, как следствие, – затрудненное выведение. Причиной этого является изменение качественного состава слизи при воспалении (увеличение концентрации нейтральных и кислых гликопротеинов и др.). В результате уменьшения содержания в составе слизи воды и увеличения концентрации муцинов, слизь становится вязкой, что значительно ухудшает ее текучесть. Одновременно отмечается гиперпродукция слизи. Кроме этого в результате воспаления развиваются функциональные или структурные нарушения мерцательного эпителия, что приводит к снижению мукоцилиарной активности. Все это обуславливает неадекватный мукоцилиарный клиренс и способствует накоплению мокроты [4,10,11]. В этих условиях кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева [8].

Таким образом появление у ребенка кашля должно рассматриваться как проявление несостоятельности физиологических механизмов санации трахеобронхиального дерева. При этом наиболее частыми причинами кашля являются патологические изменения в органах дыхания (воспаление, инородное тело и др.). Однако в ряде случаев кашель может быть связан с заболеваниями других органов и систем (центральной нервной системы, органов средостения и др.). Так, при патологическом возбуждении кашлевого центра в ЦНС развивается кашель центрального генеза. В ряде случаев кашель может отмечаться при невротических реакциях, психо–эмоциональном напряжении и стрессе. Кроме этого при заболеваниях сердца, пищевода, ЛОР–органов в результате раздражения периферических рецепторов n.vagus может возникать рефлекторный кашель [4,8].

Детальная характеристика симптома кашля (частота, интенсивность, тембр, периодичность, болезненность, продуктивность, характер мокроты, время появления и его продолжительность и др.), наряду с уточнением анамнеза и адекватной оценкой результатов клинического обследования позволяют установить правильный диагноз и назначить адекватную терапию [1,5,9]. В качестве симптоматического лечения при этом нередко используются препараты, влияющие на частоту, интенсивность и характер кашля [3,4,7]. В зависимости от фармакодинамики среди них выделяют противокашлевые, муколитические и отхаркивающих лекарственные средства (табл. 1). При этом рациональное их применение требует строго дифференцированного подхода к каждой клинической ситуации. Выбор конкретных лекарственных средств зависит от клинических и патогенетических особенностей заболевания, индивидуальных особенностей ребенка, а также от фармакологических характеристик самих препаратов [1,3–7].

**Противокашлевые лекарственные средства**

В основе механизма действия противокашлевых лекарственных средств лежит подавление кашлевого рефлекса. При этом эффект достигается либо за счет снижения чувствительности рецепторов чувствительных окончаний n.vagus, представленных в органах дыхания, или в результате угнетения кашлевого центра продолговатого мозга.

Показаниями к применению противокашлевых лекарственных средств являются те клинические состояния, при которых отмечается сухой, частый кашель, приводящий к рвоте, нарушению сна и аппетита («мучительный», «истощающий» кашель). Поэтому при гриппе, остром ларингите, трахеите, бронхите и др. заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся «истощающим» непродуктивным кашлем, применение антитуссивных препаратов может быть признано целесообразным. Частый болезненный кашель при сухом плеврите также является показанием для назначения данных лекарственных средств.

Все противокашлевые лекарственные средства, в зависимости от фармакодинамических особенностей, делят на препараты центрального и периферического действия (табл. 1). В свою очередь среди противокашлевых лекарственных средств центрального действия выделяют наркотические и ненаркотические препараты [2,4].

Наркотические противокашлевые препараты (агонисты опиоидных рецепторов) в педиатрической практике используются крайне редко из–за возможного угнетения дыхательного центра и риска развития наркотической зависимости. Следует все же отметить, что в ряде случаев у детей старшего возраста и подростков данные лекарственные средства могут применяться в составе комбинированных препаратов (кодипронт, кодтерпин, нео–кодион и др.), однако для этого должны быть веские основания (упорный, «истощающий» непродуктивный кашель, некупирующийся при использовании других антитуссивных средств).

Ненаркотические противокашлевые препараты центрального действия (бутамират, глауцин, окселадин и др.) также, как и агонисты опиоидных рецепторов подавляют кашлевой рефлекс за счет угнетения кашлевого центра. Отличительной особенностью данных препаратов является то, что они не вызывают привыкания и лекарственной зависимости, и поэтому могут чаще использоваться у детей.

Противокашлевые препараты периферического действия (преноксиндиазин и др.) угнетают кашлевой рефлекс за счет снижения чувствительности рецепторов нервных окончаний блуждающего нерва, расположенных в органах дыхания. Это приводит к уменьшению частоты и интенсивности кашля. Следует отметить, что по выраженности терапевтического эффекта данные лекарственные средства уступают препаратам центрального действия.

Противокашлевые препараты, независимо от их механизма действия, противопоказаны при легочных кровотечениях, бронхообструктивных состояниях и во всех случаях гиперпродукции трахеобронхиального секрета. Особо следует подчеркнуть, что данные лекарственные средства нельзя использовать при наличии у ребенка продуктивного кашля. Необходимо также отметить, что недопустимо одновременное назначение противокашлевых и муколитических препаратов из–за возможного развития синдрома «заболоченных бронхов» [1–4].

**Муколитические лекарственные средства (муколитики)**

К муколитикам относятся производные амброксола, бромгексина, ацетилцистеина, карбоцистеина, а также редко используемые в педиатрической практике месна и некоторые протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, химопсин, ДНК–аза, РНК–аза) (табл. 1). Основной терапевтический эффект муколитических лекарственных средств заключается в непосредственном разжижении патологически вязких секретов организма. Поэтому показаниями для применения муколитиков являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой.

Муколитический эффект ацетилцистеина обусловлен способностью его сульфгидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к их деполяризации и уменьшению вязкости слизи. Кроме этого, участвуя в синтезе глутатиона, ацетилцистеин повышает защиту клеток от повреждающего воздействия продуктов свободно–радикального окисления. Следует помнить, что при одновременном назначении ацетилцистеина с тетрациклином, ампициллином и амфотерицином В возможно их взаимодействие и уменьшение терапевтической эффективности [2].

Карбоцистеин также разрушает дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты. Улучшение реологические параметров бронхиального секрета происходит также благодаря нормализации количественных соотношений кислых и нейтральных сиаломуцинов в составе слизи. Одновременно восстанавливается структура слизистой трахеобронхиального дерева. Все это приводит к стимуляции моторной функции мерцательного эпителия и способствует улучшению мукоцилиарного транспорта. Карбоцистеин потенцирует эффективность теофиллина и антибактериальных препаратов. При одновременном применении карбоцистеина с атропиноподобными средствами возможно ослабление терапевтического эффекта [2].

Амброксол (Амбробене) обладает выраженным муколитическим и отхаркивающим действием. При этом терапевтический эффект связан с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридных молекул мокроты, нормализацией функции секреторных клеток и мерцательного эпителия слизистой бронхов, а также стимуляцией синтеза и секреции сурфактанта. Благодаря этому восстанавливается эффективный уровень мукоцилиарного транспорта, что способствует адекватному выведению мокроты [2]. Установлено, что амброксол стимулирует местный иммунитет (способствует увеличению активности макрофагов и повышению концентрации s–IgА). При этом одновременное применение амброксола с антибиотиками способствует увеличению их альвеолярной концентрации. Следует отметить, что в последние годы в педиатрической практике предпочтение отдается амброксолу, что обусловлено его высокой терапевтической эффективностью и хорошей переносимостью.

Общими противопоказаниями для назначения муколитических препаратов являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, а также состояния, при которых отмечается легочное кровотечение. Как уже указывалось ранее недопустимо одновременное использование противокашлевых и муколитических препаратов.

**Отхаркивающие лекарственные средства**

Отхаркивающие лекарственные средства в подавляющем большинстве случаев представлены препаратами растительного происхождения. Основными показаниями для их применения являются те клинические состояния, при которых имеется малопродуктивный кашель, но мокрота при этом не отличается высокой вязкостью. Среди отхаркивающих лекарственных средств можно выделить препараты рефлекторного и резорбтивного действия (табл. 1).

К отхаркивающим препаратам резорбтивного действия относятся йодиды, гидрокарбонат натрия и др. Всасываясь в желудочно–кишечном тракте, они затем выделяются слизистой оболочкой бронхов, разжижая при этом бронхиальный секрет и увеличивая его количество. В последние годы препараты этой группы используются все реже.

Отхаркивающие лекарственные средства рефлекторного действия – это препараты, содержащие алкалоиды или сапонины, возбуждающие рецепторы нервных окончаний в желудке с последующей активацией центров рвоты и кашля в продолговатом мозге и развитием гастропульмонарного рефлекса. В результате этого усиливается перистальтика бронхиол и активизируется продвижение мокроты из нижних отделов дыхательных путей. Ряд препаратов одновременно способствуют некоторому усилению секреции бронхиальных желез, что увеличивает жидкий (нижний) слой слизи и, тем самым, косвенно повышает активность мерцательного эпителия. Многие препараты этой группы входят в состав комбинированных лекарственных средств (фитосборы, микстуры и т.д.). У детей раннего возраста отхаркивающие препараты применять нужно с большой осторожностью, т.к. избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации, особенно если ребенок имеет поражение ЦНС.

Суммируя представленные сведения, для практического использования можно предложить следующий алгоритм выбора препаратов, влияющих на кашель:

Противокашлевые лекарственные средства показаны только в тех случаях, когда заболевание сопровождается непродуктивным, частым, мучительным, болезненным кашлем, приводящим к нарушению сна и аппетита.

Муколитические препараты показаны при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся продуктивным кашлем с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой. Муколитические препараты нельзя комбинировать с противокашлевыми лекарственными средствами (рис. 1).



Отхаркивающие лекарственные средства показаны в тех случаях острых и хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, когда кашель не сопровождается наличием густой, вязкой, трудноотделимой мокроты.

Таким образом, выбор лекарственных средств, влияющих на кашель, зависит от клинических проявлений заболевания и индивидуальных особенностей пациента, а рациональное их использование может существенно повысить эффективность базисного лечения.

По данным профессора О.В. Зайцевой (РГМУ), к наиболее часто используемым в педиатрии препаратам относится Амбробене, являющийся производным амброксола. Амбробене имеет широкий выбор лекарственных форм: таблетки, раствор для приема внутрь, сироп, капсулы ретард, раствор для ингаляций и эндобронхиального введения, раствор для инъекций. Доза препарата для детей до 5 лет составляет 7,5 мг 2-3 раза в день, детям старше 5 лет - 15 мг 3 раза в день. Пациентам старше 12 лет Амбробене назначают по 30 мг 3 раза в сутки или 1 капсулу ретард в сутки. Применение капсул ретард особенно оправдано при хронических болезнях органов дыхания. Длительность курса лечения составляет от 1 до 3-4 недель в зависимости от эффекта и характера процесса.

В проведенном рандомизированном мультицентровом открытом сравнительное исследовании проф. О.В. Зайцевой и соавт. было показано, что Амбробене обладает высокой терапевтической эффективностью у детей с острыми и хроническими заболеваниями дыхательных путей. Положительный результат лечения был подтвержден клиническими и лабораторными тестами, а также бронхоскопией, проведенной в динамике. У детей с бронхиальной астмой наилучший эффект отмечен при сочетании ингаляций Амбробене через небулайзер и приема препарата внутрь. Инъекционное введение Амбробене эффективно в комплексной терапии тяжелых осложненных пневмоний, при наличии заболеваний органов дыхания у новорожденных и после интубационного наркоза у часто болеющих респираторными инфекциями детей.

**Список литературы**

1. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция) // Детский доктор.– №4.–1999.– С. 42–45.

2. Государственный реестр лекарственных средств. МЗ РФ – Москва, 2000.

3. Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты (краткое руководство для педиатра).– М.:Алтус, 1999.– 70 с.

4. Замотаев И.П. Клиническая фармакология противокашлевых средств и тактика их применения. – Москва, 1983.

5. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Кашель у детей. Противокашлевые и отхаркиваюшие лекарственные средства в педиатрической практике (пособие для врачей). – М.: Посад, 2000. – 53 с.

6. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно–практическая программа Союза педиатров России. – М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.

7. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В., Корнюшин М.А. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия.– Москва, 1999.

8. Физиология дыхания /Отв.ред. И.С.Бреслав, Г.Г.Исаев. – СПб.:Наука, 1994. – 680 с.

9. Хертл М. Кашель и чихание /Дифференциальная диагностика в педиатрии. В 2–х т. (пер. с нем.). – Новосибирск: Академ–пресс, 1998. – Т.2. – С.284–286.

10. Dulfano M.J., Adler K.B. Phisical properties of sputum// Amer.Rev.Resp.Dis. 1975, Vol.112, P.341.

11. Konietzko N. Der mukoziliare transport und dessen therapeutische beeinflussarbeit// Atemwegs– und Lungen–Kr, 1985. Bd11. S. 145–150.

12. Lucas A.M., Douglas L.C. Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract// Arch. Otolaryngol. 1934, Vol. 20. P.518–524.

13. Morgenroht K. Morphologie der bronchialen clearence// Fortschr. Med., 1984, Bd 102. S. 971–976.