

ОТХАРКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ: КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ

В.В. Косарев, С.А. Бабанов

Самарский государственный медицинский университет

Представлены большой спектр отхаркивающих лекарственных средств (ЛС), их фармакологические характеристики, показания к применению, побочные действия.

Ключевые слова: отхаркивающие препараты, бронхиальное содержимое, лекарственное взаимодействие.

Существует достаточно большое число заболеваний, сопровождающихся продуктивным кашлем (прежде всего – это хроническая обструктивная болезнь легких). При них для улучшения эвакуации бронхиального содержимого следует принимать отхаркивающие препараты (1–6).

Отхаркивающие средства (expectorantia) облегчают выделение мокроты из дыхательных путей

главным образом благодаря уменьшению ее вязкости. Различают отхаркивающие средства рефлекторного и прямого действия. К группе отхаркивающих средств рефлекторного действия относят препараты ряда лекарственных растений – травы термопсиса, корня солодки, корня истода, корневища с корнями девясила, корня алтея, травы чабреца, корневища с корнями синюхи и др. В эту группу входит также алкалоид ликорин, используемый в медицинской практике в виде гидрохлорида. Препараты указанных лекарственных растений назначают внутрь в виде различных лекарственных форм (порошков, настоев, отваров, экстрактов, сборов). Их отхаркивающий эффект обусловлен тем, что при приеме внутрь содержащиеся в них действующие начала (главным образом – алкалоиды и сапонины) раздражают рецепторы желудка и вследствие этого рефлекторно усиливают секрецию бронхиальных желез, что сопровождается уменьшением вязкости

мокроты. Кроме того, отхаркивающие средства рефлекторного действия стимулируют перистальтические сокращения бронхов, повышают активность ресничек мерцательного эпителия их слизистой оболочки, т.е. увеличивают так называемый мукоцилиарный клиренс бронхиального секрета, чем способствуют выделению мокроты. В высоких дозах (в 10 и более раз превышающих отхаркивающие) они вызывают тошноту и рвоту рефлекторного происхождения.

По характеру влияния на секреторную и моторную функцию бронхов к отхаркивающим средствам рефлекторного действия близок апоморфин. Однако в отличие от рефлекторно действующих отхаркивающих средств растительного происхождения (травы термопсиса и др.) он усиливает секрецию бронхиальных желез и моторику гладких мышц бронхов путем стимуляции триггерных зон рвотного центра в продолговатом мозге. В связи с этим отхаркивающий эффект апоморфина проявляется при разных путях введения (внутрь, парентерально). В дозах, превышающих отхаркивающие, апоморфин вызывает рвоту центрального происхождения. Диапазон между дозами апоморфина, вызывающими отхаркивающий и рвотный эффекты, значительно меньше, чем у отхаркивающих средств рефлекторного действия. По этой причине в качестве отхаркивающего средства апоморфин применяется относительно редко.

К группе отхаркивающих средств прямого действия относят препараты, оказывающие непосредственное стимулирующее влияние на бронхиальные железы, и препараты, разжижающие мокроту благодаря прямому влиянию на ее физические и химические свойства. Прямое стимулирующее действие на секрецию бронхиальных желез оказывают некоторые препараты йода, эфирные масла и содержащие их препараты, аммония хлорид, натрия бензоат и др.

Из препаратов йода в качестве отхаркивающих используют натрия йодид и калия йодид, отхаркивающий эффект которых обусловлен тем, что ионы йода частично выделяются бронхиальными железами и вызывают усиление их секреторной активности. Как отхаркивающее средство препараты йода назначают обычно внутрь, натрия йодид можно применять и внутривенно.

К отхаркивающим средствам прямого действия из числа эфирных масел относятся анисовое, фенхелевое, тимьяновое, эвкалиптовое и некоторые другие, а также терпингидрат. Действующими началами эфирных масел являются терпены и ароматические углеводы, непосредственно влияющие на секрецию бронхиальных желез. Наряду с отхаркивающими свойствами эфирные масла обладают также умеренно выраженными дезодорирующими, противомикробными и противовоспалительными свойствами. Отхаркивающий эффект эфирных масел наблюдается как при ингаляционном их применении, так и при приеме внутрь. В последнем случае стимулирующее влияние эфирных масел на бронхиальную секрецию частично может быть обусловлено рефлекторными механизмами (за счет раздражения слизистой оболочки желудка). Как отхаркивающее средство эфирные масла (например, анисовое масло, терпингидрат) применяют в чистом виде и в составе комбинированных отхаркивающих препаратов (например, нашатырно-анисовых капель, грудного эликсира и др.).

Синтетические препараты из числа отхаркивающих средств прямого действия (аммония хлорид, натрия бензоат) подобно эфирным маслам вызывают отхаркивающий эффект преимущественно в результате прямого раздражающего влияния на бронхиальные железы и частично рефлекторным путем за счет раздражения слизистой оболочки желудка.

К отхаркивающим средствам прямого действия, разжижающим мокроту путем влияния на ее физические и химические свойства, относят так называемые муколитические препараты и натрия гидрокарбонат. Муколитические препараты уменьшают вязкость мокроты путем деполимеризации входящих в ее состав белковых компонентов. Муколитическими свойствами обладают препараты ряда ферментов, расщепляющих пептидные связи в содержащихся в мокроте и гное белках (трипсин кристаллический, химотрипсин кристаллический, химопсин) или деполимеризующих молекулы РНК и ДНК (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза), некоторые производные аминокислот (например, ацетилцистеин), вызывающие деполимеризацию гликозаминогликанов путем разрыва дисульфидных связей в их молекулах, а также препарат бромгексин, деполимеризующий мукопротеины и гликозаминогликаны. Как отхаркивающее средство препараты ферментов применяют в основном ингаляционно или эндобронхально. Некоторые из них (трипсин кристаллический, химотрипсин кристаллический, ацетилцистеин) иногда вводят внутримышечно. Бромгексин применяют внутрь.

Натрия гидрокарбонат оказывает относительно слабый отхаркивающий эффект, уменьшая вязкость мокроты главным образом благодаря присущим ему щелочным свойствам. Он более эффективен при ингаляционном введении, чем при приеме внутрь.

В медицинской практике используют также ряд комбинированных препаратов, в состав которых входят отхаркивающие средства с разными механизмами действия.

Активные ингредиенты, входящие в состав препаратов для симптоматического лечения влажного кашля (отхаркивающие), и их фармакологическая характеристика представлены в табл. 1.

К числу таких препаратов относятся: пертуссин (содержит экстракта чабреца или экстракта тимьяна 12 частей, калия бромида 1 часть, сиропа сахарного 82 части и 80% этилового спирта 5 частей); капли нашатырно-анисовые (масла анисового 2,81 г, раствора аммиака 15 мл, 90% этилового спирта до 100 мл); сбор грудной № 1 (корня алтея измельченного и листьев мать-и-мачехи измельченных по 2 части, травы душицы измельченной 1 часть); сбор грудной № 2 (корня солодки измельченного и листьев подорожника измельченных по 3 части, листьев мать-и-мачехи измельченных 4 части); сбор грудной № 3 (корня алтея измельченного, корня солодки измельченного по 28,8 г, листьев шалфея, плодов аниса и почек сосны измельченных по 14,4 г).

Противопоказания к применению отхаркивающих средств различны для разных групп препаратов. Общее противопоказание – открытые формы туберкулеза легких и другие заболевания со склонностью к легочным кровотечениям.

Побочное действие отхаркивающих средств разных групп неодинаково. Так, отхаркивающие средства реф-

Фармакологическая характеристика и активные ингредиенты отхаркивающих средств

Активный ингредиент	Фармакологическая характеристика
Отхаркивающие средства рефлекторного действия	
Терпингидрат Препараты: колдрекс	Стимулирует рецепторы желудка, повышает эффективность кашлевого рефлекса
Отхаркивающие средства рефлекторного действия растительного происхождения	
Трава термопсиса	Стимулирует рецепторы желудка, повышает эффективность кашлевого рефлекса. Стимулирует рвотный и дыхательный центры
Гвайфенезин Препараты: туссин, колдрекс, колдрекс-бронхо, бронхотуссин	Стимулирует рецепторы желудка, повышает эффективность кашлевого рефлекса, улучшает колебание ресничек мерцательного эпителия бронхов. Снижает вязкость мокроты, облегчает ее отхождение. Не следует принимать лицам с заболеваниями желудка
Корень солодки Препараты: грудной эликсир, сбор грудной, экстракт солодкового корня сухой, густой	Оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, антиаллергическое действие, повышает неспецифическую резистентность организма
Корень алтея Препараты: мукалтин; экстракт алтейного корня сухой, сироп алтейный; сбор грудной № 1, 2, 3; сухая микстура от кашля для детей	Оказывает отхаркивающее, противовоспалительное действие, уменьшает вязкость мокроты и облегчает ее отхождение
Эфирные масла лекарственных растений	
Лист эвкалипта Препараты: пертуссин, эваменол, эвкабал	Оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, слабое антисептическое действие, уменьшает вязкость мокроты и облегчает ее отхаркивание
Трава чабреца Препараты: бронхikum, экстракт жидкий, пертуссин	
Побеги багульника болотного Препараты: ледин	
Корень девясила Препараты: пектосол	
Другие растения: трава душицы, трава фиалки, лист шалфея, лист мяты перечной	
Отхаркивающие средства резорбтивного (прямого) действия	
Натрия йодид Калия йодид Натрия гидрокарбонат	Выделяются бронхами, увеличивают бронхиальную секрецию, разжижают бронхиальный секрет

лкторного действия и апоморфин в качестве побочных эффектов вызывают главным образом тошноту и рвоту.

При приеме препаратов йода могут возникнуть явления йодизма (насморк, слезотечение, гиперсаливация и др.), признаки гиперфункции щитовидной железы и другие побочные эффекты, свойственные йодидам.

Аммония хлорид повышает диурез, уменьшает щелочные резервы крови и при длительном применении может вызвать компенсированный ацидоз.

Натрия гидрокарбонат, напротив, увеличивает щелочные резервы крови и в связи с этим может понижать возбудимость дыхательного центра.

Муколитические отхаркивающие средства из числа ферментов и ацетилцистеин чаще всего вызывают раздражение слизистых оболочек дыхательных путей, охриплость голоса, аллергические реакции и могут обострять течение бронхиальной астмы.

Отхаркивающие средства, раздражающие слизистые оболочки дыхательных путей (йодиды, эфирные масла, ферментные препараты), могут способствовать обострению некоторых хронических заболеваний дыхательных путей и легких (например, туберкулеза). Назначение отхаркивающих лекарственных средств при

сухом кашле может приводить к его усилению. При передозировке возможна рвота.

Необходимо отметить, что растительное происхождение лекарственных средств еще не означает полной безопасности его применения у ребенка, особенно раннего возраста. Так, препараты ипекакуаны и термопсиса способствуют значительному увеличению объема бронхиального секрета, усиливают позывы на рвоту.

У детей раннего возраста, детей с поражением центральной нервной системы, высоким риском рвоты и аспирации противопоказаны отхаркивающие лекарственные средства, увеличивающие объем секрета и усиливающие рвотный рефлекс.

Отхаркивающие лекарственные средства рефлекторного действия противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Анис, солодка и душица дают довольно выраженный слабительный эффект.

Лекарственное взаимодействие. Применяют отхаркивающие средства разных типов действия при воспалительных заболеваниях дыхательных путей и легких, сопровождающихся сухим кашлем или кашлем с вязкой, трудно отделяемой мокротой (хроническая обструк-

Сравнительная характеристика клинико-фармакологических особенностей амброксола и ацетилцистеина*

Параметр	Амброксол	Ацетилцистеин
Химическая структура	Амброксола гидрохлорид	N-ацетилцистеин (NAC) (N-ацетилловое производное естественной аминокислоты L-цистеина)
Фармакологическое действие	Муколитик с выраженными отхаркивающими свойствами	Муколитик с прямым действием на молекулярную структуру слизи
Механизм	Разжижает мокроту вследствие стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов. Нормализует соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между полисахаридами мокроты. Стимулирует образование сурфактанта, движение ресничек эпителия бронхов и препятствует их слипанию, способствуя эвакуации мокроты	Оказывает прямое муколитическое действие. Воздействует на образование слизи путем разрыва дисульфидных мостиков макромолекул мукопротеина, присутствующих в бронхиальном секрете. Это фармакологическое действие NAC связано с наличием в молекуле препарата свободной сульфгидрильной группы, делающей ацетилцистеин биологически активным препаратом. Снижается вязкость и эластичность слизи (в том числе слизисто-гнойного секрета). Повышает мукоцилиарную активность, увеличивая подвижность ресничек, что приводит к более эффективной элиминации слизи и уменьшению ее адгезии к эпителию бронхов
Другие свойства	Оказывает противовоспалительное действие. Обладает антиоксидантными свойствами. Повышает местный иммунитет	Оказывает противовоспалительное действие (особенно у курильщиков) Применение NAC приводит к снижению активности эластазы (как в бронхоальвеолярном секрете, так и в плазме крови), что свидетельствует о способности препарата предотвращать разрушение легочного эластина воспалением. Является прямым и непрямой антиоксидантом. Прямой антиоксидантный эффект – за счет свободной тиольной группы, взаимодействующей со свободными радикалами оксидативного стресса. Непрямой эффект – поскольку является предшественником глутатиона и защищает эпителий дыхательных путей от агрессивного воздействия токсичных эндогенных (из-за воспаления) и экзогенных веществ (промышленные аэрозоли, табачный дым), предотвращает повреждение легочной ткани
Взаимодействие	Биодоступность – 70–80%, C _{max} – 0,5–3 ч, связывание с белками плазмы – 90%. Метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием неактивных метаболитов. T _{1/2} в плазме 7–12 ч, почками выводится около 90%	Биодоступность – 10%, C _{max} – 0,5 ч; связывание с белками плазмы – низкое. Метаболизируется в печени. T _{1/2} – 6,25 ч. Выводится с мочой и калом
	Одновременное назначение амброксола и антибиотиков (амоксцициллина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина, рифампицина) приводит к повышению концентрации антибиотиков в легочной ткани	Пероральный прием ацетилцистеина увеличивает биодоступность амоксициллина

* Торговые наименования дженериков препаратов; амброксол – гемофарм; амбросан, лазолван, халиксол; ацетилцистеин – АЦЦ, гексал, флуимуцил.

тивная болезнь легких, пневмония, бронхоэктазы, бронхиальная астма и др.).

При заболеваниях, протекающих с образованием гнойной мокроты, муколитические препараты более эффективны, чем отхаркивающие средства с другими механизмами действия. Эффективность отхаркивающих средств повышается при обильном потреблении жидкости.

При назначении отхаркивающих средств рефлекторного действия имеет значение соблюдение определенной частоты приема (через каждые 2–3 ч), так как их отхаркивающий эффект непродолжителен.

Амброксол и бромгексин нормализуют биохимический состав слизи и облегчают ее отделение. По своей природе амброксол является активным метаболитом и действующим началом бромгексина, но в отличие от последнего обладает рядом дополнительных положительных свойств.

В частности, доказано, что лазолван (амброксол) способен стимулировать выработку сурфактанта, который является антиателектазным фактором и обеспечивает стабильность альвеол в процессе дыхания.

Формулярами, принятыми в нашей стране, предусмотрено назначение амброксола или ацетилцистеина. Оба препарата могут применяться перорально, парентерально и ингаляционно. Чаще всего препараты принимаются перорально. Амброксол назначается взрослым по 30 мг 3 раза в сутки. Давая муколитический эффект, амброксол способен усиливать активность мерцательного эпителия, стимулирует образование легочного сурфактанта. Известно о его противовоспалительном и иммуномодулирующем действии. Амброксол разжижает мокроту вследствие стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, нормализуя соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, активирует гидроли-

зующие ферменты и усиливает высвобождение лизосом из клеток Клара, стимулирует образование сурфактанта в альвеолах и бронхах, что также нормализует реологические показатели мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Он стимулирует двигательную активность ресничек мерцательного эпителия бронхов и препятствует их слипанию, увеличивает мукоцилиарный транспорт. Терапевтический эффект развивается через 30 мин и сохраняется в течение 6–12 ч (в зависимости от дозы).

Показаниями к назначению амброксола являются острые и хронические заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся выделением вязкой мокроты: острый бронхит; хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония; бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты; бронхоэктатическая болезнь. Препарат в форме таблеток назначают взрослым по 30 мг 3 раза в сутки. При необходимости для усиления терапевтического эффекта можно назначать по 60 мг 2 раза в сутки. Таблетки принимают после еды, запивая жидкостью. Препарат в форме сиропа 15 мг/5 мл назначают взрослым и детям старше 12 лет по 10 мл (2 чайные ложки) 3 раза в сутки; детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 5 мл (1 чайная ложка) 2–3 раза в сутки; детям в возрасте от 2 до 6 лет – по 2,5 мл (1/2 чайной ложки) 3 раза в сутки; детям до 2 лет – по 2,5 мл 2 раза в сутки. Препарат в форме сиропа 30 мг/5 мл взрослым и детям старше 12 лет назначают по 5 мл (1 чайная ложка) 3 раза в сутки; детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 2,5 мл (1/2 чайной ложки) 2–3 раза в сутки.

Амброксол в форме раствора для ингаляций может использоваться с применением любого современного ингаляционного устройства, кроме ингаляторов испаряющего типа. Препарат смешивают с физиологическим раствором в пропорции 1:1 для достижения оптимального увлажнения воздуха в респираторе. Во время ингаляции, чтобы избежать кашлевого рефлекса, вызванного глубоким вдохом, больной должен дышать спокойно. Рекомендуется подогревать ингалируемый раствор до температуры тела. Больным с бронхиальной астмой рекомендуют делать ингаляции после приема бронхолитиков.

Побочные действия амброксола. Со стороны пищеварительной системы при длительном применении в высоких дозах – изжога, гастралгия, тошнота, рвота. **Аллергические реакции:** кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, в отдельных случаях – аллергический контактный дерматит, в единичных случаях – реакции анафилактического типа (в том числе анафилактический шок). Противопоказаниями к применению амброксола являются I триместр беременности, повышенная чувствительность к амброксолу

или другим компонентам препарата. С осторожностью следует назначать препарат во II и III триместрах беременности, в период лактации (грудного вскармливания), у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью. Одновременное применение с противокашлевыми препаратами приводит к затруднению отхождения мокроты на фоне уменьшения кашля. Амброксол повышает проникновение в бронхиальный секрет амоксициллина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина. Амброксол совместим с препаратами, тормозящими родовую деятельность.

В табл. 2 приведена сравнительная характеристика свойств амброксола и ацетилцистеина.

Таким образом необходим комплексный подход к применению отхаркивающих лекарственных средств, исходя из этиологии заболевания, клинических проявлений, сопутствующей патологии у данного конкретного пациента; необходимо также ориентироваться на существующие в Российской Федерации и регионах стандарты диагностики и лечения, материальный статус пациента (применение оригинальных препаратов или дженериков).

Литература

1. Антонов Н.С., Чучалин А.Г., Стулова О.Ю. Заболевания органов дыхания у работников металлургических и текстильных промышленных предприятий // Пульмонология. – 1996; 4: 51–55.
2. Бабанов С.А. Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья. Автореф. дис... докт. мед. наук. – Самара, 2008. – 40 с.
3. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Global initiative for chronic Obstructive pulmonary Disease. – М.: Атмосфера, 2007. – 96 с.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия. Под ред. В.К. Лепяхина. – М.: Эксмо, 2009. – 458 с.
5. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Клиническая фармакология. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2008. – 352 с.
6. Федеральная программа по хронической обструктивной болезни легких. Под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб и доп. – М., 2004. – 63 с.

EXPECTORANTS: CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO USE

V.V. Kosarev, S.A. Babanov

Samara State Medical University

A wide range of expectorants, their pharmacological characteristics, indications for use, adverse reactions, and drug interactions are given.

Key words: expectorants, bronchial contents, drug interaction.