



Здоров'я нації – добробут держави

# Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®</sup>

№ 1 (374) січень 2016 р.

33 000 примірників\*

Доктор медичних наук, професор  
**Наталія Марута**

Тревожные расстройства в структуре  
психосоматической патологии

Читайте на сторінці **34**



Доктор медичних наук, професор  
**Александр Бурьянов**

Актуальные вопросы  
травматологии

Читайте на сторінці **22**



Член-корреспондент НАН Украины  
**Анатолий Руденко**

Поединки  
на работающем  
сердце

Читайте на сторінці **40**



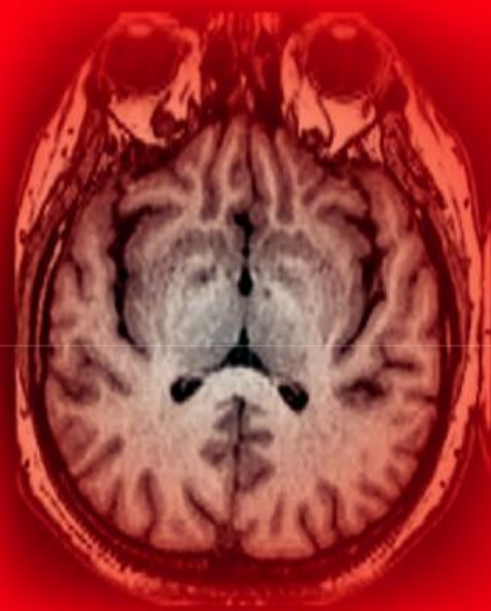
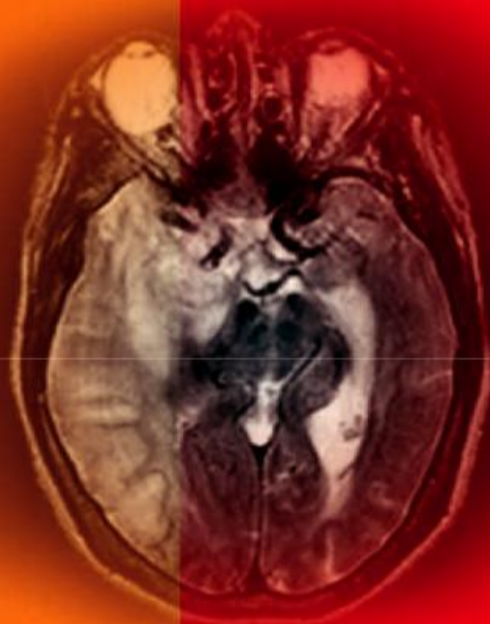
Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів в галузі охорони здоров'я



## Леркамен<sup>®</sup>

Леркандипін

**Леркандипін – належний вибір  
для лікування пацієнтів з легкою та  
помірною есенціальною гіпертензією\***



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Леркамен<sup>®</sup> 10 та Леркамен<sup>®</sup> 20

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить леркандипіну гідрохлориду 10 мг або 20 мг.

**Показання:** Есенціальна гіпертензія легкої або помірного ступеня тяжкості.

**Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату, Жінок репродуктивного віку, якщо вони не застосовують контрацепцію, Обструкція судин, що викликає із лівого шлуночка. Невлована застійна серцева недостатність, Нестабільна стенокардія, Тяжке порушення функції печінки або нирок, Протягом 1 місяця після інфаркту міокарда.

**Спосіб застосування та дози:** Таблетки Леркамену<sup>®</sup> приймають перорально, 1 раз на добу, не пізніше ніж за 15 хв до їди.

**Побічні реакції:** Іноді (> 1/1000 < 1/100): головний біль, запаморочення, серцебиття, приливи, периферичні набряки. Рідко (> 1/10000 < 1/1000) та дуже рідко (< 1/10000) побічні реакції наведено в інструкції для медичного застосування препаратів.

Для отримання повної інформації дивіться інструкції для медичного застосування препаратів, затверджені наказами МОЗ України – Леркамен<sup>®</sup> 10 від 22.08.14 № 594, Леркамен<sup>®</sup> 20 від 25.12.2014 № 1006.

\*Bang LM et al. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. Drugs. 2003;63(2):249-72.



за ліцензією RECORDATI

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ

Адреса: Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина

Представництво в Україні – Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ

Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89

UA Lerc 07 2015 V1, ver. 1  
Дата 30.08.2015

Л.В. Хіміон, д.м.н., професор, О.Б. Яценко, к.м.н., С.В. Данилюк, к.м.н.,  
 Т.О. Ситюк, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Симптоматичне лікування кашлю у дорослих

**Кашель – це рефлексорний акт, спрямований на очищення дихальних шляхів; як правило, відбувається при закритій голосовій щілині та має характерний звук.**

Кашель виникає при механічному подразненні рецепторів носа, вух, задньої стінки глотки, трахеї, бронхів, плеври, діафрагми, перикарда і стравоходу. Вплив зовнішніх і внутрішніх факторів, таких як коливання температури і вологості повітря, аерополітантів, тютюнового диму, назального слизу, мокротиння, запалення слизових дихальних шляхів та ін., призводить до формування рефлексорної дуги, що закінчується в кашльовому центрі довгастого мозку. У нормі кашель виконує захисну функцію, сприяючи виведенню з дихальних шляхів секрету, сторонніх тіл і подразнюючих речовин.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної медичної допомоги та адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах, «Кашель у дорослих» [32], за тривалістю кашель поділяється на:

- гострий (до 3 тиж);
- підгострий (3-8 тиж);
- хронічний (>8 тиж).

Гострий кашель, як правило, є наслідком вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) та регресує протягом визначеного вище часу [73]. Постінфекційний кашель може тривати довше.

Кашель, спричинений ІВДШ, що триває біля 3 тиж, зазвичай називають «поствірусний кашель».

Причини кашлю у проміжний період між 3-м та 8-м тижнями визначити важко, оскільки усі випадки хронічного кашлю розпочинаються з гострого кашлю, а у діагностичній групі пацієнтів з хронічним кашлем потрапляють і пацієнти з поствірусним кашлем.

Гострий кашель, як правило, спричинений вірусами, тропними до верхніх дихальних шляхів (ВДШ), втім може мати й іншу причину (пневмонія або потрапляння стороннього тіла у дихальні шляхи тощо). Тривалість одного випадку кашлю, викликаного ІВДШ, рідко перевищує 2 тиж. Гранична тривалість хронічного кашлю впродовж 2 міс є довільною та була визначена на основі настанов США [83] та країн Європи [60].

Кашель є симптомом лише у частині випадків ІВДШ. У випадках набуті ІВДШ кашель фіксується у 40-50% хворих. Захворюваність на симптоматичні ІВДШ становить 2-5 випадків на рік у дорослих осіб; серед дітей шкільного віку – 7-10 випадків на рік [84].

Частота та інтенсивність кашлю залежать не тільки від сили подразника і його локалізації в органах дихання, а й від індивідуальної збудливості кашльових рецепторів. Кашель з'являється, коли «ескалаторний» механізм перестає виконувати свою функцію. Розрізняють фізіологічний і патологічний кашель.

Утворення бронхіального секрету – одна з обов'язкових умов нормального функціонування бронхіального дерева. Бронхіальний секрет комплексний за складом і є сумарним продуктом секреції келихоподібних клітин, трасудатції плазматичних компонентів, метаболізму рухливих клітин і вегетуючих мікроорганізмів, а також легеневого сурфактанту. Зазвичай в бронхіальному секреті також виявляються і клітинні елементи: альвеолярні макрофаги

і лімфоцити. Трахеобронхіальний слиз в нормальних умовах має бактерицидний ефект, оскільки містить імуноглобуліни і неспецифічні фактори захисту (лізоцим, трансферин, опсоніни тощо). За фізико-хімічною структурою бронхіальний секрет є багатокомпонентним колоїдним розчином, що складається з двох фаз: більш рідкої (золь) і гелеподібної, нерозчинної. У розчинній фазі містяться електроліти, сироваткові компоненти, білки, біологічно активні речовини, ферменти і їх інгібітори. Гель має фібрилярну структуру і утворюється переважно за рахунок місцевих синтезованих макромолекулярних глікопротеїнових комплексів муцинів, з'єднаних дисульфідними містками. Золь покриває апікальні поверхні мукоциліарних клітин. Саме в цьому шарі війки миготливого епітелію здійснюють

коливальні рухи і передають кінетичну енергію зовнішньому шару гелю.

Слиз в цьому складному конвеєрному механізмі відіграє декілька функцій: адсорбуючу і транспортну («конвеєрна стрічка»), змащування та водного резервуару, механічного бар'єру (муцин слизу зв'язується з бактеріальними агентами), бактерицидну (за рахунок секреторних IgA та IgG, лізоциму, лактоферину, сурфактанту).

«Конвеєрна стрічка» епітеліального слизу просувається за рахунок биття/скорочення війок. В нормі частота їх скорочення становить 12-15 с, при цьому гель рухається зі швидкістю від 4 до 20 мм/хв. В нормі за добу транспортується від 10 до 100 мл бронхіального секрету, який, потрапляючи в глотку, проковтується.

Злагоджена дія всіх компонентів «конвеєрного механізму» (війчастого епітелію, секреторних складових та слизу) забезпечує ефективність мукоциліарного транспорту (рис. 1).

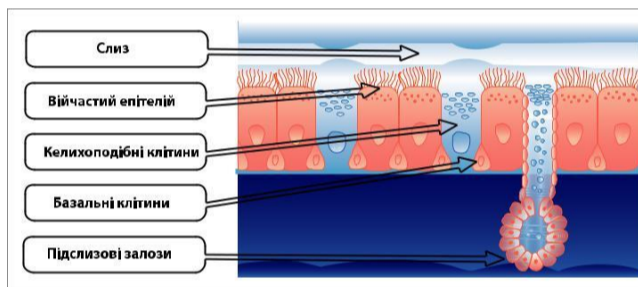


Рис. 1. Схема мукоциліарного апарату

Запалення органів дихання, як правило, супроводжується компенсаторним збільшенням слизоутворення. Змінюється і склад трахеобронхіального секрету: зменшується вміст води і підвищується концентрація муцинів (нейтральних і кислих глікопротеїнів), що призводить до збільшення в'язкості мокротиння. Відзначено, що чим більша в'язкість слизу, тим менша швидкість його просування респіраторним трактом. Збільшення в'язкості бронхіального секрету сприяє підвищеній адгезії (прилипанню) патогенних мікроорганізмів до слизових респіраторного тракту, що створює сприятливі умови для їх розмноження. Зміна складу слизу супроводжується і зниженням бактерицидних властивостей бронхіального секрету за рахунок зменшення в ньому концентрації секреторного IgA. У свою чергу інфекційні агенти та їх токсини несприятливо впливають на слизові дихальних шляхів. Отже, порушення дренажної функції бронхіального дерева може привести не тільки до вентиляційних порушень, а й до зниження місцевого імунологічного захисту дихальних шляхів з високим ризиком затяжного перебігу запального процесу і його хронізації [65].

Система мукоциліарного апарату також відіграє велику роль у формуванні та підтримці алергічного запалення дихальних шляхів. Мукоциліарний кліренс (МЦК) є одним з основних механізмів очищення дихальних шляхів від неспецифічних тригерних факторів і від алергенів. Респіраторні інфекції чинять потужний сенсibiliзуючий вплив, що виявляється як внаслідок підвищення проникності пошкодженої слизової оболонки дихальних шляхів для різних аероалергенів, так і у зв'язку з антигенними властивостями самих вірусів [51, 58]. Доведено, що вірусні інфекції можуть викликати комплекс алергічних реакцій I та II типу, первинно ініціюючи або підсилюючи atopічну схильність організму [2, 11].

Так, гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) мають виражений негативний вплив на перебіг алергічного риніту (АР). Тропність збудників респіраторних інфекцій до клітин слизової оболонки ВДШ обумовлює розвиток вираженої місцевої запальної реакції, а всмоктування

в системний кровотік продуктів клітинного розпаду веде до виникнення загальнотоксичних проявів та запуску алергічних реакцій [47]. У свою чергу наявність АР у хворих підвищує ймовірність гострих запальних захворювань ВДШ і сприяє більш важкому і ускладненому їх перебігу [38]. Інфекційний риніт у хворих із цілорічним АР відрізняється тривалістю перебігу та частим розвитком ускладнень у вигляді синуситів, отитів [18].

Респіраторні інфекції у пацієнтів з АР можуть спровокувати гіперреактивність бронхів і сприяти дебюту астматичних проявів і бронхіальної астми (БА).

У 2007 р. експерти Європейського респіраторного товариства опублікували масштабний огляд, присвячений механізмам вірусіндукованої БА [54, 98]. У 2008 р. експерти Європейської академії алергології та клінічної імунології і Американської академії алергології, астми та імунології виділили 4 фенотипи БА у дітей віком понад 2 роки (PRACTALL initiative): алергеніндуковану, вірусіндуковану, невизначену і астму фізичної напруги [51].

Навіть у потенційно здорових людей вірусна інфекція здатна формувати тимчасову гіперреактивність бронхів, що регресує через 4-6 тиж після одужання. Саме в цей період підвищується ризик розвитку БА [54]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать: однією з поширених причин загострень БА у 80-85% дітей і 75% дорослих є ГРВІ [53, 76-78, 85, 86, 90, 92, 94, 95, 104-107, 113, 115].

Вірусна інфекція не тільки викликає загострення БА, а й значно ускладнює та пролонгує його перебіг [90, 78, 85, 94, 98, 104, 113]. Одним з важливих факторів патогенного впливу ГРВІ при БА є погіршення стану МЦК, а також пригнічення фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів [90, 78, 85, 106, 113]. Це створює умови для приєднання бактеріальної інфекції та формування вірусно-бактеріальних асоціацій [78, 92, 98, 105, 107].

Було показано, що навіть у стані клінічної ремісії зберігаються порушення МЦК; це ставить під сумнів саму можливість повної ремісії при БА [36, 37].

Таким чином, для запальних захворювань респіраторного тракту характерними є зміна реологічних властивостей мокротиння і зниження МЦК. Якщо перистальтичні рухи дрібних бронхів і діяльність миготливого епітелію великих бронхів і трахеї не забезпечують не-обхідного дренажу, розвивається кашель, фізіологічна роль якого полягає в очищенні дихальних шляхів від чужорідних речовин, що потрапили ззовні (як інфекційного, так і неінфекційного генезу) або утворились ендогенно. Отже, кашель – це захисний рефлекс, спрямований на відновлення прохідності дихальних шляхів. Однак захисну функцію кашель може виконувати тільки за певних реологічних властивостей мокротиння.

Одна з провідних характеристик кашлю – його продуктивність.

У клінічній практиці розрізняють 2 основних типи кашлю:

- непродуктивний (сухий);
- продуктивний (вологий).

Продуктивність кашлю залежить від характеру захворювання, фази та рівня запального процесу. Кашель вважається продуктивним при швидкості виділення мокротиння від 30 мл/добу.

Вибір лікарських препаратів, що впливають на різні характеристики кашлю, повинен визначатися тим, що кашель – не нозологічна одиниця, а симптом різноманітних захворювань, тому лікування власне кашлю повинно бути симптоматичним, диференційованим і спрямованим на збереження захисних фізіологічних механізмів кашлю.

Продовження на стор. 4.

Л.В. Хіміон, д.м.н., професор, О.Б. Яценко, к.м.н., С.В. Данилюк, к.м.н.,  
Т.О. Ситюк, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

## Симптоматичне лікування кашлю у дорослих

Продовження. Початок на стор. 3.

Терапія кашлю в першу чергу полягає в усуненні його причини, тобто лікуванні захворювання, що викликало кашель.

Найбільш ефективна етіотропна терапія кашлю, яка передбачає або усунення причини кашлю (відміна препаратів, що викликають кашель, усунення контакту з алергеном, відмова від куріння), або ліквідацію патологічного процесу, що став причиною кашлю (антибактеріальна терапія пневмонії та інших респіраторних інфекцій, терапія гастро-езофагеального рефлюксу, компенсація хронічної серцевої недостатності тощо).

Крім цього, існує симптоматичне лікування, яке полягає або в пригніченні кашльового рефлексу за допомогою протикашльових препаратів при надмірному виснажливому кашлі, або в стимуляції МЦК для кращого відхаркування мокротиння і зменшення запалення в дихальних шляхах. Симптоматична терапія, як правило, проводиться в комплексі з етіотропним лікуванням або за його неефективності.

Зазвичай в основі вибору симптоматичного лікування лежить характеристика кашлю, а саме – наявність чи відсутність мокротиння (відповідно сухий або продуктивний кашель).

Сухий, нав'язливий, болісний кашель, що порушує сон і знижує якість життя пацієнта, вимагає симптоматичного лікування з призначенням протикашльових лікарських засобів, які представлені власне протикашльовими засобами центральної (наркотичні: кодеїну фосфат, декстрометорфану гідробромід, морфіну хлорид, етилморфіну гідрохлорид, ненаркотичні: бутамірату цитрат, глауцину гідрохлорид, окселадіну цитрат, пентоксиверин тощо) та периферійної дії (преноксдіазин, левопропропізин тощо), препаратами з опосередкованим протикашльовим ефектом і комбінованими препаратами [4, 7, 9, 22, 2528, 55]. Їх прийом виправданий у тих випадках, коли кашель обумовлений не стільки порушенням МЦК, скільки подразненням рефлексогенних зон.

Кашель, зумовлений секреторними розладами – підвищеною в'язкістю бронхіального секрету, порушенням просування мокротиння бронхіальним деревом, недостатньою активністю МЦК і бронхоконстрикцією, потребує, призначення препаратів, які відновлюють функцію миготливого епітелію, розріджують мокротиння, знижують його адгезивність та сприяють його виведенню. Порушення продукції сурфактанту також призводить до підвищеної адгезивності бронхіального секрету, що робить свій внесок у формування синдрому мукостазу (рис. 2).

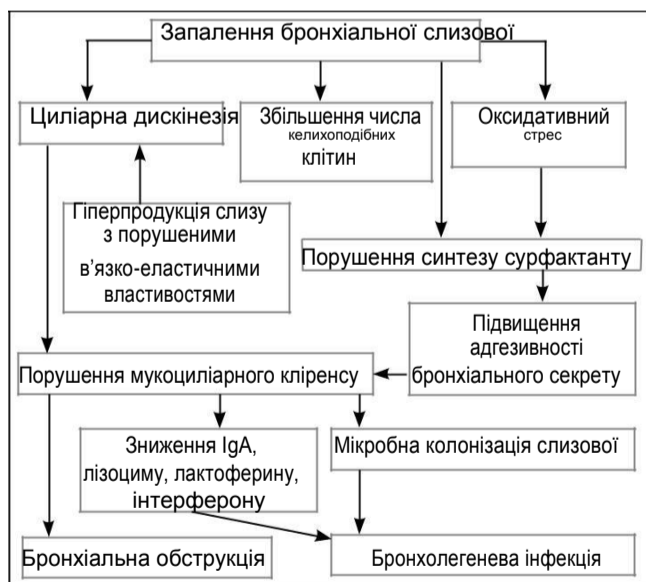


Рис. 2. Основні патогенетичні механізми мукостазу і його клінічне значення [12]

Для полегшення відкашлювання або при вологому кашлі, який супроводжується важко відокремлюваним, в'язким мокротинням, прийнято використовувати муколітичні засоби.

Сучасні препарати мають як мукокорегуляторну, так і муколітичну дію, що нерідко визначає універсальні показання до їх застосування при гострих і хронічних захворюваннях верхніх та нижніх дихальних шляхів.

Зазвичай виділяють 3 групи муколітичних препаратів залежно від хімічної формули діючої речовини: N-ацетилцистеїн і його похідні; амброксолу гідрохлорид та його похідні; карбоцистеїн і його похідні.

Механізм дії окремих муколітиків різний, тому представники цієї групи мають різну ефективність.

**Карбоцистеїн** має одночасно мукокорегулюючий і муколітичний ефекти. Механізм дії карбоцистеїну пов'язаний з активізацією сіалової трансферази – ферменту келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів, що формують склад бронхіального секрету. Карбоцистеїн нормалізує кількісне співвідношення кислих і нейтральних сіаломуцинів бронхіального секрету (зменшує кількість нейтральних глікопептидів і збільшує кількість гідроксисіалоглікопептидів), що відновлює в'язкість і еластичність слизу. Під його впливом відбуваються регенерація слизової оболонки, відновлення її структури, нормалізація кількості келихоподібних клітин, а значить, і зменшення кількості слизу. Карбоцистеїн знижує в'язкість бронхіального секрету і виділень з придаткових пазух носа, полегшує відходження мокротиння і слизу, зменшує кашель. Також поліпшуються МЦК (потенціюється діяльність війчастих клітин) і специфічний захист (відновлюється секреція імунологічно активного

IgA). При цьому дія карбоцистеїну поширюється на всі залучені в патологічний процес відділи дихальних шляхів (верхні і нижні), а також придаткові пазухи носа, евстахієву трубу, порожнини середнього вуха [5, 30, 40, 43, 46, 56, 59, 62, 66, 67, 114]. Слід зазначити, що карбоцистеїн може посилювати бронхоспазм, тому протипоказаний при кашлі з бронхообструктивним компонентом. До того ж він є малоєфективним при аерозольному застосуванні. Слід також враховувати можливість негативного впливу карбоцистеїну на слизову оболонку шлунка внаслідок високої кислотності препарату (рН 3,0), що висуває низку вимог до його лікарської форми. Карбоцистеїн не рекомендується поєднувати з препаратами, що знижують секрецію бронхіального слизу, при мізерному утворенні мокротиння, а також при схильності хворого до закріпів.

У світовій практиці золотим стандартом муколітичної терапії є **амброксол** – препарат з комплексним механізмом дії і різноманітним ефектом. Амброксол відноситься до муколітичних препаратів нового покоління, є метаболітом бромгексину і забезпечує більш виражений відхаркувальний ефект. Фармакологічна дія амброксолу заснована на розрідженні бронхіального секрету шляхом розщеплення кислих мукополісахаридів і дезоксирибонуклеїнових кислот, активації руху війок миготливого епітелію та пов'язана з відновленням мукоциліарного транспорту [25, 34, 63, 70, 72, 75, 82, 87, 89, 100, 110, 118].

За даними Morgenroth, амброксол нормалізує функції змінених серозних і мукозних залоз слизової бронхів, сприяє зменшенню кіст слизової і активує продукцію серозного компоненту. Поліпшення функції слизових залоз особливо важливо у пацієнтів із хронічними захворюваннями легень, для яких характерні гіпертрофія бронхіальних залоз з утворенням кіст і зменшенням числа серозних клітин.

Таким чином, амброксол сприяє продукції якісно зміненого секрету.

Амброксол стимулює циліарну активність: апікальна поверхня епітелію містить іони хлору, базальна – іони натрію, блокада транспорту якого призводить до збільшення зольового шару, що є передумовою роботи війчастого епітелію. Прозапальні цитокіни відіграють важливу роль у порушенні биття війок епітеліальних клітин (БВЕК). Фактор некрозу пухлини (TNF) знижує биття війок епітеліальних клітин на 21,3%, інтерферон-гамма (ІФН- $\gamma$ ) – на 13,5%. Амброксол залежно від концентрації (10-4 М і 10-5 М) відновлює БВЕК (на 8,1 та 13,9% відповідно) [109].

Амброксол має протизапальний ефект: зменшує продукцію прозапальних цитокінів – ІЛ-1 і TNF [63, 65]. Цитокіни під впливом амброксолу інгібуються дозозалежно, тобто препарат виявляє дію, яка досі була продемонстрована тільки для глюкокортикоїдів [79].

Препарат гальмує активність фосфоліпази А<sub>2</sub> – одного з основних ферментів запального процесу; підвищує опсонізацію – процес покриття мікроорганізмів білками сироватки крові або білками сурфактантної системи легень для полегшення фагоцитозу альвеолярними макрофагами [99, 109].

Важливою особливістю амброксолу є його здатність збільшувати вміст сурфактанту в легенях, блокуючи розпад і підсилюючи синтез і секрецію сурфактанту в альвеолярних пневмоцитах II типу [70, 75]. Сурфактант – важливий чинник, що підтримує поверхневий натяг в альвеолах і поліпшує розтяжність легень. Як гідрофобний межовий шар сурфактант полегшує обмін неполярних газів, виявляє протинабрякову дію на мембрани альвеол. Він бере участь у забезпеченні транспорту чужорідних часток з альвеол до бронхіального відділу, де починається мукоциліарний транспорт. Надаючи позитивний вплив на сурфактант, амброксол опосередковано підвищує мукоциліарний транспорт і в поєднанні з посиленням секреції глікопротеїнів (мукокінетична дія) дає виражений відхаркувальний ефект. Є вказівки на стимуляцію синтезу сурфактанту у плода, якщо амброксол приймає мати [68, 118]. При вірусній інфекції препарат посилює утворення сурфактанту в 1,5-1,7 раза. Протеїн А сурфактанту безпосередньо взаємодіє з геммаглютиніном вірусу і нейтралізує його [116].

Амброксол має імуномодулюючу дію (протекція мукозального імунітету слизових дихальних шляхів за рахунок підвищення продукції секреторного ІgА) [70]. Препарат посилює виділення ІgА в 10 разів і ІgМ в 1,2 рази від початкового рівня. Він також активує тканинні макрофаги, здатний пригнічувати продукцію медіаторів запалення ІЛ-1, TNF, стимулювати активність макрофагів [65, 109]. Припускають, що інгібування синтезу прозапальних цитокінів може поліпшити перебіг лейкоцитобумовленого легеневого ушкодження.

Амброксол проявляє антиоксидантні властивості: зменшує кількість вільних радикалів, що виробляються активними альвеолярними макрофагами і нейтрофілами, захищаючи клітини від їх ушкоджувальної дії [82, 89, 110].

При одночасному застосуванні з антибіотиками амброксол підсилює їх проникнення в бронхіальний секрет і слизову оболонку бронхів, підвищуючи ефективність антибактеріальної терапії і скорочуючи її тривалість. Одночасне призначення амброксолу і деяких антимікробних препаратів (амоксициліну, цефуроксиму, доксициліну, еритроміцину) сприяє підвищенню концентрації антибіотиків у легеневої тканині [100, 102, 112].

Надзвичайно важливим є те, що амброксол не провокує бронхообструкції. К. J. Weissman і співавт. продемонстрували статистично достовірне поліпшення показників функції зовнішнього дихання у хворих з бронхообструкцією і зменшення гіпоксемії на фоні прийому амброксолу [111].

**Ацетилцистеїн** – муколітичний препарат із прямою дією на молекулярну структуру слизу. У молекулі ацетилцистеїну містяться сульфгідрильні групи, які розривають дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів мокротиння, при цьому відбувається деполімеризація макромолекул і мокротиння стає менш в'язким і адгезивним, легше відділяється при кашлі. Звільнення бронхіальних шляхів, відновлюючи нормальні параметри мукоциліарного кліренсу, сприяє зменшенню запалення в слизовій бронхів. До розрідження мокротиння приводить стимуляція мукозних клітин, секрет яких має здатність до лізису гною, фібрину і кров'яних згустків [41, 42, 59, 25]. Ацетилцистеїн ефективний як при гнійному, так і при слизовому мокротинні. Ефективність ацетилцистеїну відносно будь-якого виду мокротиння особливо важлива при бактеріальних інфекціях, коли треба швидко зменшити в'язкість мокротиння з гнійними включеннями, щоб дати можливість евакуувати його з дихальних шляхів і запобігти поширенню інфекції.

Ацетилцистеїн має також антиоксидантні властивості, що зумовлено зв'язуванням його сульфгідрильними групами хімічних радикалів і, таким чином, їх знешкодженням. Антиоксидантні властивості ацетилцистеїну забезпечують додатковий захист органів дихання від шкідливого впливу вільних радикалів, ендо- та екзотоксинів, що утворюються при запальних захворюваннях респіраторного тракту.

Крім того, ацетилцистеїн сприяє підвищенню синтезу глутатіону – важливого фактора хімічної детоксикації. Ця особливість ацетилцистеїну дає змогу ефективно застосовувати останній при гострих отруєннях парацетамолом та іншими токсичними речовинами (альдегідами, фенолами).

N-ацетилцистеїн руйнує біоплівки, порушує бактеріальну адгезію, гальмує синтез і порушує позаклітинні полісахариди біоплівок бактерій [3, 50, 101]. Ацетилцистеїн як самостійно, так і в комплексі з антибіотиком сприяє зниженню росту та формуванню біоплівок через 24, 48 і 72 год [97]. Також було показано вплив N-ацетилцистеїну на апоптоз, при цьому зменшувалася кількість апоптотичних клітин [93].

У педіатричній практиці часто виділяють таку властивість муколітиків, як збільшення обсягу мокротиння,

і пов'язують його з можливістю розвитку так званого синдрому «заболочування» легенів, тобто застою мокротиння з подальшим порушенням дренажної функції легенів, реінфікуванням дихальних шляхів, а в деяких випадках – аспірацією. Загалом при використанні ацетилцистеїну обсяг мокро-тин-ня зазвичай збільшується незначно, тому ймовірність розвитку синдрому «заболочування» легенів малоймовірна. У 2013 р. опубліковано оновлений Кокранівський система-тичний огляд, присвячений оцінці ефективності та безпеки ацетилцистеїну і карбоцистеїну при лікуванні гострих ін-фекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів у дітей без хро-нічних бронхолегеневих захворювань [71]. Метааналіз вклю-чав дані клінічних досліджень і системи фармаконагляду. Більша частина робіт (6 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 497 хворих) була присвячена оцінці ефективності ацетилцистеїну. Аналіз продемонстрував ефективність препарату при лікуванні респіраторних ін-фекцій, зокрема достовірне скорочення тривалості кашлю у дітей і позитивний вплив на якість життя пацієнтів. Також у даному Кокранівському систематичному огляді була про-аналізована безпека ацетилцистеїну і карбоцистеїну за ре-зультатами 34 досліджень за участю понад 2 тис. пацієнтів. Аналіз показав, що в цілому профіль безпеки препаратів при використанні у дітей є високим. Можливість посилення бронхореї і, отже, необхідність застосовувати препарати

з обережністю обговорюються лише при використанні муколітиків у дітей віком до 2 років.

Виходячи з наведених фактів, лікар повинен пам'ятати, що для запобігання синдрому «заболочування» легенів необхідно дотримуватися інструкції, правильно розрахувати дозу, підібрати режим прийому препарату, виконувати всі правила дихальної гімнастики (кінезитерапії) і дренажу бронхіального дерева. Особливо уважно треба використовувати препарати цього класу у дітей перших двох років життя, що мають недосконалий кашльовий рефлекс, і у схильних до швидкого погіршення МЦК. Слід також зазначити, що «заболочування» легенів при застосуванні будь-яких муколітиків у дорослих є явищем винятковим. Цей феномен може розвинути за наявності у пацієнта первинної циліарної дискінезії, слабкому кашльовому рефлексі, нерациональному використанні відхаркувальних препаратів.

У літературі є вказівки, що ацетилцистеїн рекоменду-ють з обережністю використовувати у хворих на БА, щоб уникнути посилення бронхоспазму. Встановлено, що бронхоспазм при застосуванні ацетилцистеїну можли-вий в основному при гіперреактивності бронхів (це зазна-чено в інструкції).

Треба окремо зупинитися на використанні комбі-нованих препаратів. Комбіновані муколітичні засоби представлені широким різномаяттям препаратів. Крім поєднань кількох мукоактивних компонентів, вони мо-жуть містити бронхолітики, деконгестанти, антигіста-мінні, протикашльові, жарознижувальні, антисептичні компоненти рослинного, мінерального або хімічного походження. Інші засоби, що регулюють бронхіальну секрецію, представлені різноманітними гомеопатичними та фітотерапевтичними препаратами.

На фармацевтичному ринку України з'явився уні-кальний за своєю комбінацією комплексний препарат

ПульмоБРИЗ® (MoviHealth, Швейцарія; патенти № 94805 від 10.06.2011, № 100374 від 25.12.2012; Р.П. МОЗ України № UA/10212/01/01, № UA/10212/02/01 від 09.09.2014). Це єдина запатентована в Україні комбінація ацетилцистеїну (200 мг) та амброксолу гідрохлориду (30 мг). Завдяки комплексності дії кожний з компонентів препарату доповнює та посилює муколітичну та мукокінетичну дію одного.

Препарат ПульмоБРИЗ® має плейотронні ефекти: анти-оксидантний (зв'язує вільні радикали), дезінтоксикаційний (збільшує синтез глутатіону), сурфактантзберігаючий (під-вищує синтез сурфактанту) та протизапальний (пригнічує виділення медіаторів запалення) (табл.). Тому застосування препарату ПульмоБРИЗ® є обґрунтованим у комплексному

лікуванні гострих і хронічних захворювань дихальних шляхів із порушенням утворення та евакуації секрету, у тому числі при гострому та хронічному бронхіті, ХОЗЛ, пневмонії, бронхоектатичній хворобі, БА, муковісцидозі, ларингіті, трахеїті та інших захворюваннях, пов'язаних із порушенням МЦК, які супроводжуються кашлем (рис. 3). ПульмоБРИЗ® у вигляді таблеток та саше призначають дітям від 12 років і дорослим по 1 таблетці або саше 3 р/добу.



Рис. 3. Механізм дії препарату ПульмоБРИЗ® при лікуванні кашлю

Терапевтична ефективність та безпека препарату ПульмоБРИЗ® доведені в ході клінічних випробувань, що проводилися за участю дорослих пацієнтів в різних регіонах України.

Так, І.М. Фуштей та співавт. [48] при визначенні клінічної ефективності та переносимості комбінованого препарату ПульмоБРИЗ® у хворих з інфекційно-залежним гострим бронхітом зробили такі висновки:

1. Включення до схем лікування хворих на інфекційний гострий бронхіт комбінованого препарату ПульмоБРИЗ® асоціюється з достовірною ( $p < 0,05$ ) нормалізацією основних клінічних проявів захворювання: кашлю, задишки, зникнення мокротиння й хрипів, інтоксикації, вентиляційного синдрому і нормалізації картини крові порівняно з контрольними групами (хворі, що отримували тільки амб-роксол або тільки ацетилцистеїн).

2. У хворих із гострим бронхітом з вентиляційною дисфункцією включення до схеми лікування комплексного препарату ПульмоБРИЗ® забезпечує достовірно ( $p < 0,05$ ) більш раннє та виражене відновлення вентиляційної функції бронхів.

Результати дослідження О.Я. Дзюблика та співавт. [13] свідчать про доцільність застосування в комплексній терапії хворих з інфекційним загостренням БА комбінованого муколітичного препарату (ацетилцистеїн у дозі 200 мг та амброксолу гідрохлорид у дозі 30 мг – по 1 таблетці 3 р/добу протягом 7 днів), що приводить до достовірно більш швидкого зменшення гнійності мокротиння та покращення його виділення.

Згідно з результатами дослідження Н.С. Моногарової та співавт. [31], був зроблений висновок, що терапія із застосуванням Хелпекс БРИЗ® (нова назва – ПульмоБРИЗ®, – Прим. ред.) у пацієнтів з ХОЗЛ дозволяє поліпшити показники зовнішнього дихання, зменшити кашель, задишку, при цьому спостерігаються високий профіль безпеки і добра переносимість препарату.

Хворі з atopічними захворюваннями часто схильні до ГРВІ, які, у свою чергу, сприяють підвищенню синтезу загального IgE [51]. Віруси здатні пошкоджувати епітелій дихальних шляхів, пригнічувати бар'єрні властивості бронхіальної стінки, чим створюють умови для розвитку запального процесу, сприяють гіперпродукції IgE, сенсibiliзації організму до неінфекційних агентів. Порушення контролю з боку вегетативної нервової системи проявляється збільшенням холінергічної та дисфункцією адренергічної активності, посилюючи розвиток бронхіальної гіперреактивності [24, 39, 51, 54].

У разі приєднання до порушення МЦК алергічного компоненту, тобто поєднання вірусно-бактеріального та алергічного запалення, доцільним у лікуванні є комбі-нація амброксолу гідрохлориду та лоратадину – препарат ПульмоЛОП® (MoviHealth, Швейцарія; патенти № 95517, № 95516 від 10.08.2011. Р.П. МОЗ України № UA/10378/01/01, № UA/10378/02/01 від 22.01.2010). Амброксолу гідрохлорид забезпечує мукокінетичну, муколітичну, сурфактантзберігаючу та протизапальну дію, а лоратадин як селективний блокатор периферичних H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів про-лонгованої дії (без центральної седативної дії та блокування холінорецепторів) забезпечує протиалергічні властивості препарату. ПульмоЛОП® призначають при гострих і хро-нічних захворюваннях дихальних шляхів зі спастичним та алергічним компонентом, гострому і хронічному брон-хіті, ХОЗЛ, пневмонії, при станах, які супроводжуються гіперреактивністю бронхів. У ЛОР-практиці з метою роз-рідження секрету та зменшення набряку препарат призна-чають при риніті, у тому числі алергічному, в комплексному лікуванні синуситів та отитів.

Застосування препарату ПульмоЛОП® є обґрунтованим і клінічно вивченим.

Так, в 6-місячному подвійному сліпому рандомізованому про-спективному і порівняльному дослідженні [96] у 123 дітей віком 6-12 років із діагностованим АР, що супроводжувався кашлем, визначили ефективність та безпечність ліку-вання комбінацією лоратадину 1,0 мг/мл та амброксолу 6 мг/мл в розчині, що призначався 2 р/добу (через кожні 12 год) протягом 10 днів, порівняно з прийомом зазначених засобів (лоратадину та амброксолу) окремо. Для визначення ефективності лікування в кожному конкретному випадку проводили оцінку клінічного розвитку наступних симпто-нів: чхання, ринореї, сльозотечі, свербіж у носі, кашлю та його переважання в денний або нічний час. Також врахову-вали наявність і вираженість ретроназального синдрому, закладеності носа і сукупність всіх клінічних ознак. Крім того, дослідник і пацієнти оцінювали клінічну ефектив-ність лікування. Результати продемонстрували, що ком-бінація лоратадин/амброксол була більш ефективною за всіма параметрами оцінки в порівнянні із кожним з її компонентів, застосовуваних окремо, що було особливо яскраво виражено в період між 5-ю і 10-ю добою лікування. На думку дослідників, це підтверджує той факт, що лоратадин, крім безпосереднього впливу на H<sub>1</sub>-рецептори, має протиза-пальні ефекти, які посилюються при 10-денному лікуванні, у зв'язку з чим може бути рекомендовано, щоб період ліку-вання при ускладненні АР становив 10 і більше діб.

Досвід застосування ПульмоЛОП® мають і українські лі-карі. Так, В.М. Васильєв, Ю. В. Дєсєва [8] при вивченні ефек-тивності і переносимості комбінації цефтриаксону і препа-рату ПульмоЛОП® порівняно з монотерапією цефтриаксоном у хворих на гострий середній отит і гострий синусит від-значили, що схема комплексної терапії з включенням в неї препарату ПульмоЛОП® була більш ефективною. Зниження частоти рецидивів у цих пацієнтів суттєво покращило їх загальний стан, дозволило зменшити число проведених пункцій, уникнути необхідності призначення повторних курсів антибактеріального лікування і перешкоджало переходу гострого процесу в навколососових пазухах у хронічний.

Ю.Е. Кулітка та співавт. [29] спостерігали більш суттєву позитивну динаміку клінічних симптомів і показників зовнішнього дихання хворих з гострим бронхітом та пневмонією, які отримували ПульмоЛОП® у складі комплексної терапії, порівняно з учасниками контрольної групи.

І.В. Гогунська та співавт. [11] зробили висновок, що засто-сування препарату ПульмоЛОП® в комплексному лікуванні хворих на гостру респіраторну інфекцію на тлі цілорічного АР дозволяє досягти більш вираженої позитивної динаміки результатів терапії і підвищити її ефективність.

Всі дослідники відзначали високу безпечність препарату ПульмоЛОП® та його добру переносимість.

ПульмоЛОП® призначають: у вигляді суспензії 60 мл (склад: амброксолу гідрохлориду 30 мг і лоратадину 5 мг у 5 мл) – дітям від 6 до 12 років по 2,5 мл 2-3 р/добу, дітям >12 років і дорослим – по 5 мл 2 р/добу; у вигляді таблеток (склад: амброксолу гідрохлориду 60 мг і лоратадину 5 мг) дітям >12 років і дорослим – по 1 таблетці 2 р/добу.

Таким чином, вибір лікарських засобів, що застосову-ються при кашлі, повинен здійснюватися з урахуванням ха-рактеру кашлю, тривалості та ключових ланок у патогенезі його розвитку. При цьому рекомендовані препарати повинні бути безпечними і мати достатній рівень ефективності згідно з принципами доказової медицини.

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця. Фармакодинаміка препарату ПульмоБРИЗ®	
Ацетилцистеїн	Амброксол
• Муколітичний Деполімеризує дисульфідні зв'язки мокротиння	• Мукокінетичний Підвищує активність війчастого епітелію
• Антиоксидантний Зв'язує вільні радикали за рахунок тіолової групи	• Сурфактантзберігаючий Підвищує синтез сурфактанту і зменшує його розпад в альвеолоцитах
• Дезінтоксикаційний Підвищує синтез глутатіону, який є фактором детоксикації організму	• Муколітичний Нормалізує співвідношення серозного і слизового компонента мокротиння
	• Протизапальний Інгібує виділення медіаторів запалення
	• Підвищує біодоступність антибіотиків

