

© Волков И.К., 2011

И.К. ВОЛКОВ

## МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

В статье представлены данные о механизме возникновения кашля у детей. Отмечено, что наиболее частой причиной кашля являются острые респираторные инфекции, протекающие с поражением как верхних, так и нижних дыхательных путей. Нередко причиной возникновения кашля бывает аспирационный синдром, гастроэзофагеальный рефлюкс, муковисцидоз, иммунодефицитные состояния и пороки развития респираторной системы. Диагностика заболеваний, протекающих с симптомом кашля, может быть сложна и требует тщательного обследования больного. Медикаментозная терапия кашля включает использование препаратов, подавляющих кашель, и лекарственных средств, облегчающих экспекторацию. Препараты первой группы имеют ограниченное применение в педиатрии, в то время как муколитики и экспекторанты широко используются для лечения «острого» и «хронического» кашля. В статье рассмотрены различные аспекты применения амброксола гидрохлорида (Лазолван®) для лечения кашля у детей.

*Ключевые слова:* дети, кашель, противокашлевые препараты, муколитики, экспекторанты, амброксол гидрохлорид (Лазолван®).

Authors present data about mechanism of cough development in children. Acute respiratory infections, affected both upper and lower respiratory tract, are most frequent cause of cough. Such diseases as aspiration syndrome, gastroesophageal reflux, cystic fibrosis, immunodeficient diseases and malformations of respiratory tract are also ordinary cause of cough development. Diagnosis of diseases presented as cough can be difficult and needs in careful examination of patient. Pharmacological treatment of cough includes usage of cough-depressant medicaments and by medicaments assisting to expectoration. Usage of first group of medicaments in pediatric practice is limited, but mucolytics and expectorants are used extensively for treatment of «acute» and «chronic» cough. Authors consider different aspects of Ambroxol (Lasolvan®) usage in treatment of pediatric cough.

*Key words:* children, cough, antitussive preparations, mucolytics, expectorants, Ambroxol hydrochloride (Lasolvan®).

Кашель часто встречается у детей и является одной из основных причин обращения за медицинской помощью. Определение кашля, данное почти 100 лет назад, хорошо описывает данное состояние и остается актуальным: «Кашель – последовательный ряд насильственных выдыханий, сопровождающихся смыканием голосовой щели. После энергичного вдыхания голосовая щель плотно замыкается, затем внезапно раскрывается столбом воздуха, находящегося под голосо-

выми связками под давлением выше атмосферного. Подобное внезапное разъединение сближенных до того голосовых связок и производит характерный шум» [1].

Кашель – является универсальным механизмом очищения дыхательных путей (ДП) и одним из основных симптомов респираторных заболеваний. Нередко именно благодаря появлению этого симптома осуществляется диагностика этих болезней.

### Контактная информация:

Волков Игорь Константинович – д.м.н., проф. каф. детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 117334 г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19

Тел.: (916) 600-38-78, E-mail: pulm1@yandex.ru

Статья поступила 16.09.11, принята к печати 28.09.11.

Процесс возникновения кашля сложен. Он представляет собой комплексный нервно-рефлекторный акт, связанный с координацией нескольких систем организма – нервной системы, респираторных мышц, грудной клетки, диафрагмы и легких. Вначале происходит раздражение нервных рецепторов, расположенных в так называемых туссигенных зонах. Эти зоны расположены в ДП и плевре. Наиболее мощными туссигенными зонами является область надгортанника, голосовых связок и бифуркации трахеи. Далее к периферии ДП количество нервных окончаний убывает. Вызвать кашель раздражением самой легочной ткани в эксперименте не удается. При поражении паренхимы легкого кашель возникает, если мокрота попадает в более крупные ДП или если в патологический процесс вовлечена плевра.

Рецепторы бывают нескольких типов (табл. 1) и отвечают на механические или химические воздействия. Следовательно, причиной раздражения рецепторов может быть скопление мокроты, аспирация инородного тела, вдыхание пыли или ингаляция холодного воздуха и повышенное содержание углекислого газа и др. Чаще всего кашель обусловлен раздражением рецепторов ДП и плевры, но он может быть связан с раздражением рецепторов, расположенных вне респираторной системы. Например, в пищеводе, слуховом проходе или другой локализации. Известно, что у маленьких детей одним из проявлений отита может быть кашель.

От рецепторов импульсы идут в так называемый «кашлевой центр», который и запускает механизм кашля. Хотя до сих пор нет убедительных доказательств существования такого структурного центра в ЦНС, тем не менее, большинство исследователей полагают, что такой центр есть. Несомненно, что формирование кашлевого рефлекса находится под контролем коры головного мозга. Кашель может быть подавлен или вызван произвольно [2].

Механизм кашля состоит в следующем. Начальной фазой является глубокий вдох. Затем наступает фаза напряженного выдоха при закрытой голосовой щели. Затем связки внезапно размы-

каются и происходит резкий выдох, как правило, через рот. Носовая полость закрывается мягким небом и язычком. При этом скорость движения воздуха превышает обычную в 20–30 раз, достигая в области голосовой щели 50–120 м/с. Струей воздуха в полость рта увлекается содержимое трахеи и бронхов. В фазе выдоха кашель может быть прерывистым и состоять из нескольких толчков. Быстрая смена давления в бронхиальном дереве в сочетании с прерывистым потоком воздуха способствуют тому, что от стенок бронхов отделяются фрагменты даже очень вязкого секрета. При сохраняющемся потоке импульсов от кашлевых рецепторов приступы кашля повторяются.

Недавно был выявлен второй защитный рефлекс – экспираторный рефлекс. В противоположность кашлевому рефлексу, он не предваряется коротким вдохом. Его назначение – предотвращение попадания в ДП раздражающих газов и инородных тел, и он возникает при раздражении рецепторов, локализованных в гортани [3].

Для того чтобы кашель эффективно очищал ДП, необходимо соблюдение некоторых условий [4]:

- нормальное функционирование афферентно-эфферентных путей для кашлевого рефлекса;
- способность достичь высокого внутригрудного давления и высокоскоростного потока газа через ДП;
- согласованное действие грудной клетки, диафрагмы и респираторной системы;
- эффективное взаимодействие между газом,двигающимся с большой скоростью, и слизью, покрывающей ДП;
- физические свойства слизи (вязкость и эластичность), обеспечивающие ее эвакуацию потоком газа;
- эффективный мукоцилиарный транспорт.

Под мукоцилиарным транспортом понимают совокупность ресничек цилиарного эпителия, покрывающего слизистую оболочку трахеи и бронхов. Особенностью этого эпителия является то, что реснички синхронно колеблются и обеспечивают движение слизи в одном направлении от периферии к ротоглотке. Мукоцилиарный транспорт наряду

Таблица 1

## Афферентные рецепторы кашлевого рефлекса

Тип рецептора	Локализация	Стимуляция
Медленнореагирующие	Бифуркация трахеи, крупные бронхи	Тактильная стимуляция
Быстрореагирующие	Бифуркация трахеи, крупные бронхи, бронхиолы	Тактильная стимуляция
С-нити	От гортани до альвеол	Химическое и механическое воздействие
Растяжение легких	Гладкие мышцы респираторной системы	Механическое воздействие

с кашлем является важнейшим механизмом очищения трахеобронхиального дерева.

Кашель разделяют на острый, длящийся менее 3 недель, и хронический, если он сохраняется более 8 недель. Иногда выделяют подострый кашель (3–8 недель) [2].

По клинической картине кашель разделяют на продуктивный и сухой без четкого разграничения между ними. Продуктивный кашель считается таковым при скорости выделения мокроты от 30 мл/24 ч [5]. Данная классификация имеет меньшее значение для диагностики, чем для симптоматического лечения.

Диагностика причин кашля у детей может представлять определенные проблемы. Наиболее частые причины кашля – это острые респираторные заболевания. Обычная простуда – самая частая причина кашля в детском возрасте. Но кашель может возникать вследствие острых и хронических заболеваний верхних и нижних ДП, аспирации инородного тела или врожденного порока развития легких. Частой причиной кашля являются табакокурение (активное или пассивное) и загрязнение вдыхаемого воздуха. Известно также, что здоровые дети в возрасте 10 лет в течение суток кашляют примерно 10 раз [2]. Наиболее частые причины кашля у детей представлены в табл. 2.

Лечение кашля зависит от причин, вызвавших заболевание, и, как правило, является частью комплексной терапии заболевания. Обязательна достаточная гидратация больного и проведение комплекса мероприятий, облегчающих экспекторацию (дренаж, массаж грудной клетки).

Медикаментозная терапия включает в себя препараты, подавляющие кашель, и лекарства, облегчающие откашливание.

### Противокашлевые средства

Потребность в противокашлевых средствах в детском возрасте возникает достаточно редко, в основном при упорном сухом кашле, при коклюше или коклюшеподобном синдроме, при раздражении плевры, после оперативных вмешательств или при возникновении у больного пневмоторакса, когда кашель нежелателен. Частая ошибка – использо-

вание противокашлевых препаратов при спастическом (астматическом) кашле, когда необходимо использовать бронхорасширяющие средства.

**Наркотические средства** (кодеин и его производные) используются редко. У детей до 2 лет их применять не рекомендуется, поскольку они снижают чувствительность дыхательного центра к двуокиси углерода и могут способствовать при передозировке развитию судорог. При длительном применении они могут вызывать зависимость. Возможно подавление функции мерцательного эпителия.

**Ненаркотические средства** – различают центрального и периферического действия.

**Центральным действием** (т.е. действием на кашлевой центр) обладает бутамират (Синекод). Выпускается в сиропе и каплях и назначается детям с 2-месячного возраста. Доза 10–25 капель на прием 4 раза в день. Торможение кашлевого центра (при трахеобронхитах, коклюше – у 70% больных) вызывает средство растительного происхождения Глауцин гидрохлорид (а также гидробромид – Глаувент) в дозе 1 мг/кг на прием 3 раза в день. Глауцин входит в состав Бронхолитина.

К препаратам **периферического действия** относится Либексин. Он не вызывает привыкания, его можно назначать не только при острых, но и при хронических заболеваниях органов дыхания. Также к этой группе препаратов относится Левопронт (леводропропизин), который рекомендован для применения у детей с навязчивым сухим кашлем и коклюшеподобным синдромом при острых и хронических заболеваниях органов дыхания [6].

### Средства, облегчающие эвакуацию мокроты

Отхаркивающие средства имеют два основных механизма действия: повышение секреции жидкого компонента мокроты и усиление моторики бронхов и транспорта мокроты.

Эффективность большинства отхаркивающих средств неочевидна, увеличение объема мокроты после их приема само по себе не может считаться целью терапии. Перед назначением отхаркивающих средств важно убедиться в достаточной гид-

Таблица 2

Наиболее частые причины кашля у детей

Острый кашель (до 3 недель)	Хронический кашель (более 8 недель)
ОРВИ Острые заболевания верхних ДП (синусит, ринит, аденоидит, тонзиллит, фарингит, ларингит) Отит Бронхит Пневмония Аспирация инородных тел Астма Коклюш и паракоклюш	Хронические заболевания верхних ДП Аспирационный синдром Астма Врожденные пороки развития легких Иммунодефицитные состояния Муковисцидоз Синдром цилиарной дискинезии Гастроэзофагеальный рефлюкс Пассивное курение Загрязнение вдыхаемого воздуха

Таблица 3

## Муколитические препараты

Амброксол гидрохлорид (Лазолван®), Бромгексин	Стимуляция выработки альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов (более выражена у амброксола), деполимеризация кислых мукополисахаридов, секретолитический, секретомоторный и противокашлевый эффекты
Дорназа-альфа	Расщепление молекул ДНК
Ацетилцистеин	Воздействие на дисульфидные мостики сиаломуцинов поверхностного слоя бронхиальной слизи – обладает муколитическими и антиоксидантными свойствами
Карбоцистеин	Стимуляция активности сиаловой трансферазы, регенерации слизистой оболочки ДП и продукции нормальной физиологической слизи, активен только <i>in vivo</i> – муколитический и мукорегуляторный эффекты

ратации, так как потеря воды повышает вязкость мокроты.

Многие из этих средств созданы на основе лекарственных трав и веществ растительного происхождения (ментол, камфора и др.), представляющих собой эфирные масла, выделяемые легкими и слегка раздражающие слизистую оболочку бронхов, что ведет к усилению секреции. Эффект от этих средств ощутим при острых процессах, но при хронических они мало эффективны. Их применяют с осторожностью у детей с аллергией.

## Муколитические средства

В отличие от отхаркивающих эти средства способствуют разжижению мокроты благодаря комплексному воздействию на компоненты бронхиального секрета.

Одним из таких препаратов, широко используемых в педиатрической практике, является Лазолван® (амброксола гидрохлорид – АГ) производства фирмы Boehringer Ingelheim Pharma GmbH. Лазолван® представляет собой активный метаболит бромгексина – синтетического производного алкалоида вазицина. АГ был разработан компанией «Берингер Ингельхайм» и впервые зарегистрирован в Германии в августе 1978 г. (международный «день рождения») под маркой Мукосолван (Mucosolvan®). С тех пор различные формы выпуска Mucosolvan® были зарегистрированы в более чем 100 странах по всему миру для лечения заболеваний ДП, характеризующихся изменением секреции мокроты и затруднением ее эвакуации.

АГ, являющийся основой препарата, разжижает мокроту за счет стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, нормализует соотношение слизистого и серозного компонентов мокроты, стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты, стимулирует выработку сурфактанта,

что также нормализует реологические параметры мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства.

Препарат непосредственно стимулирует движение ресничек эпителия бронхов и препятствует их слипанию, способствуя эвакуации мокроты. АГ нормализует функции измененных серозных и мукозных желез слизистой оболочки бронхов, способствует уменьшению кист слизистой оболочки и активирует продукцию серозного компонента. Таким образом, АГ способствует продукции качественно измененного секрета.

После приема внутрь АГ быстро и полностью всасывается, однако 20–30% препарата подвергается быстрому печеночному метаболизму. После приема 30 мг препарата максимальная концентрация наблюдается через 2 ч и достигает 88,8 мкг/мл. Продолжительность действия после приема одной дозы – 6–12 ч. При ингаляционном введении терапевтический эффект препарата развивается через 30 мин и сохраняется в течение 6–12 ч. Максимальный эффект отмечается на 2–3-и сутки приема препарата [7]. Исследования показывают, что АГ способен проникать в цереброспинальную жидкость и через плаценту, а также в грудное молоко [8].

Важной особенностью АГ является его способность увеличивать содержание сурфактанта в легких, блокируя распад и усиливая синтез и секрецию сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах 2-го типа [9].

Сурфактант поддерживает поверхностное натяжение в альвеолах и обеспечивает газообмен в легких. Являясь гидрофобным пограничным слоем, сурфактант облегчает обмен неполярных газов, оказывает противоотечное действие на мембраны альвеол. Он участвует в обеспечении транспорта чужеродных частиц из альвеол до бронхиального отдела, где начинается мукоцилиарный

транспорт. Имеются указания на стимуляцию синтеза сурфактанта у плода, если АГ принимает мать [10].

Данные литературы свидетельствуют о противовоспалительном и иммуномодулирующем действии АГ. Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA. АГ оказывает подавляющее действие на продукцию мононуклеарными клетками медиаторов воспаления (интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли) [11], а также усиливает естественную защиту легких, увеличивая макрофагальную активность. Доказано, что АГ обладает противоотечным и противовоспалительным действием, эффективно способствует купированию обострения хронического бронхита и защищает против блеомицин-индуцированного легочного фиброза [12, 13].

Поскольку АГ используется при лечении больных обструктивным бронхитом, представляет интерес влияние препарата на течение бронхообструктивного синдрома. К.Ж. Weissman и соавт. [14] показали статистически достоверное улучшение показателей функции внешнего дыхания у больных с бронхообструкцией и уменьшение гипоксемии на фоне приема АГ.

АГ широко используется при респираторных заболеваниях бактериальной этиологии. Ряд исследований посвящен изучению эффективности сочетанного применения АГ и антибиотиков. Показано, что сочетание препарата с антибиотиками имеет преимущество перед использованием одного антибиотика [15]. АГ способствует повышению концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, что улучшает течение заболевания при бактериальных инфекциях легких. В ходе проведения двойных слепых плацебо-контролируемых исследований было выявлено, что сочетание препарата Лазолван® с такими антибиотиками, как амоксициллин, эритромицин, доксициклин и цефалоспорины, приводит к повышению их биодоступности и концентрации в бронхиальном секрете у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [8,

16]. Применяют АГ при острых и хронических болезнях органов дыхания, включая бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром (РДС) у новорожденных. Показано, что применение АГ предупреждает обострение хронического бронхита и сезонные (зимние) обострения [17].

Кроме того, известно, что АГ способен проникать через плацентарный барьер, поэтому применяется для профилактики РДС у детей при угрозе преждевременных родов с 28-й недели беременности и для лечения РДС у новорожденных детей. Показана безопасность применения препарата у детей любого возраста, даже у недоношенных. Возможно его использование у беременных женщин во II и III триместре беременности, а также используется у детей раннего возраста для профилактики бронхолегочной дисплазии [18].

Результаты клинического наблюдения показывают, что Лазолван® является эффективным препаратом, обладающим выраженным муколитическим эффектом, улучшающим экспекторацию мокроты и снижающим интенсивность кашля. Применение Лазолвана® способствует более быстрой ликвидации симптомов обострения бронхолегочного процесса у детей с хроническими заболеваниями легких, облегчает состояние больных. Положительная динамика клинических симптомов сопровождается улучшением показателей функции внешнего дыхания, из которых наиболее информативными являются ФЖЕЛ, ОФV<sub>1</sub> и МОС<sub>25-50</sub> [19]. Препарат достаточно хорошо переносится больными любого возраста. Побочные эффекты в виде изжоги, диспепсии отмечаются редко – менее чем у 5% больных. Частота побочных эффектов зависит от длительности приема препарата. Аллергические реакции в виде кожной экзантемы отмечены менее чем у 0,5% больных.

Таким образом, применение лекарственных средств является важной частью терапии кашля у детей. Выбор лекарственного средства и пути его введения зависит от заболевания, возраста больного и наличия в анамнезе сведений об аллергических реакциях на препарат.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Энциклопедический словарь Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефрона. СПб., 1890–1907.
2. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1256–1276.
3. Widdicombe J, Fontana G. Perspective. Cough: what's in a name. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 10–15.
4. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129 (Suppl. 1): 1S–23S.
5. Kardos P, Cegla U, Gillissen A, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie.* 2004; 58: 570–602.
6. Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. В.К. Таточенко. М.: Медицина, 2000.
7. Mezzetti M, Colombo L, Marini MG, et al. A pharmacokinetic study on pulmonary tropism of ambroxol in patients under thoracic surgery. *J. Emerg. Surg. Intensive Care.* 1990; 13 (3): 179–185.
8. Braga PC. Antibiotic penetrability into bronchial mucus: Pharmacokinetics and Clinical considerations. *Curr. Therap. Res.* 1991; 49 (2): 300–327.
9. Yang B, Yao DF, Ohuchi M, et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (5): 952–958.
10. Carredu P, Zavattini G. Ambroxol in der Padiatrie Kontrollierte klinische studie gegen Acetylcystein. *Asthma, Bronchitis, Emphysema.* 1984; 4: 23–26.
11. Bianchi M, Mautovani A, Erroi A, et al. Ambroxol inhibits interleukin 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cells. *Agents and Actions.* 1990; 31 (3/4): 275–279.
12. Disse K. The pharmacology of ambroxol – review and new results. *Eur. J. Resp. Dis.* 1987; 71 (Suppl. 153): 255–262.

13. *Su X, Wang L, Song Y, Bai C.* Ambroxol inhibited proinflammatory cytokines, reduced lung inflammation and accelerated recovery from LPS-induced ALI. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (1): 133–140.

14. *Weissman K, Niemeyer K.* Ambroxol. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 1978; 28 (1) (Heft 1): 5a.

15. *Principi N, Zavattini G.* Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. *Int. J. Pharm. Res.* 1986; 6 (5): 369–372.

16. *Spatola J.* Influence of amoxoxol on lung tissue penetration of amoxicillin. *Arzneim.-forsch. Drug. Res.* 1987; 37 (11) (8): 956–966.

17. *Olivery D, Zavattini G, Tomasini, et al.* Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations – a long-term multicenter trial, Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations – a double-blind study versus placebo. *Respiration.* 1987; 51 (Suppl. 1): 42–51.

18. *Schmalisch G, Wauer RR, Bohme B.* Effect of early ambroxol treatment on lung functions in mechanically ventilated preterm newborns who subsequently developed a bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Respir. Med.* 2000; 94 (4): 378–384.

19. *Волков И.К.* Терапевтическая эффективность Лазолвана® (амброксол) в лечении хронических заболеваний легких у детей. *РМЖ.* 2004; 12 (21): 1196–1199.