

Кашель: от основ к фармакотерапии

А.А. Зайцев^{✉1}, С.В. Оковитый²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]a-zaicev@yandex.ru

Аннотация

В публикации рассматриваются актуальные вопросы ведения пациентов с кашлем. Представлены определение кашля, его клиническая классификация, анализ актуальных причин, перечень необходимых методов диагностики и направления фармакотерапии. Уделено место дифференциальной диагностике различных патологических состояний и заболеваний, ведущим клиническим признаком которых является кашель. Авторами приводятся характеристика лекарственных препаратов для лечения кашля, принципы применения мукоактивных препаратов, практические рекомендации по рациональной фармакотерапии непродуктивного и продуктивного кашля.

Ключевые слова: кашель, противокашлевые препараты, мукоактивные лекарственные средства, рациональная фармакотерапия кашля.

Для цитирования: Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: от основ к фармакотерапии. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 72–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200523

Review

Cough: from basics to pharmacotherapy

Andrei A. Zaitsev^{✉1}, Sergei V. Okovityi²

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

[✉]a-zaicev@yandex.ru

Annotation

The article considers current issues in the management of patients with cough. It provides a definition of cough, its clinical classification, analysis of main causes, a list of necessary diagnostic methods and directions of pharmacotherapy. A place is given for the differential diagnosis of various pathological conditions and diseases, the leading clinical sign of which is cough. The authors describe the characteristics of drugs for the treatment of cough, the principles of using mucoactive drugs, practical recommendations for rational pharmacotherapy of unproductive and productive cough.

Key words: cough, antitussive drugs, mucoactive drugs, rational pharmacotherapy for cough.

For citation: Zaitsev A.A., Okovityi S.V. Cough: from basics to pharmacotherapy. Consilium Medicum. 2020; 22 (11): 72–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200523

Введение

Кашель – это рефлекторная защитная реакция человеческого организма, направленная на выведение из дыхательных путей (ДП) секрета и вредных элементов [1, 2]. Возникает кашель при раздражении кашлевых рецепторов, расположенных в слизистой оболочке (СО) гортани, трахеи, бронхов, плевры, носа, ушей, перикарда, пищевода под влиянием разных факторов (вдыхание аэрополлютантов, табачного дыма, затекание назального секрета, измененная мокрота, воспаление СО ДП и пр.). Кашлевые рецепторы подразделяются на быстро адаптирующиеся (ирритантные), реагирующие на механические, термические, химические раздражители и С-рецепторы, которые стимулируются медиаторами воспаления (простагландинами, брадикининами, субстанцией Р и др.). Возникающий при раздражении рецепторов импульс передается через афферентные волокна блуждающего нерва в кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов, идущих к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, сокращение которых приводит к закрытию голосовой щели с последующим ее открытием и выталкиванием с большой скоростью воздуха, что называется кашлем [3, 4].

В настоящее время выделяют более 50 различных заболеваний/патологических состояний, протекающих с возникновением кашля [3, 5, 6]. Среди них:

- Заболевания органов дыхания: вдыхание раздражающих веществ (табачный дым, промышленные/бытовые средства); аспирация (инородное тело, отделяемое из верхних ДП, из желудка); инфекционное воспаление СО ДП (острый – ОБ и хронический бронхит – ХБ, коклюш и паракклюш); бронхиальная астма (БА); сдавление трахеи и бронхов увеличенными лимфоузлами средостения (сар-

коидоз), опухолью средостения, аневризмой аорты; воспалительные процессы в легких (пневмония, абсцесс легкого, туберкулез); интерстициальные заболевания легких; плевриты.

- Заболевания сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность; тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА); перикардит; пороки сердца.
- Заболевания ЛОР-органов: риносинуситы; фарингиты; опухоли гортани; рефлекторный кашель при патологии наружного и среднего уха.
- Заболевания желудочно-кишечного тракта: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).
- Побочное действие лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, аэрозольные средства, кислородотерапия).
- Психогенный, невротический кашель.
- Кашель после диагностических манипуляций (фибробронхоскопия, гастроскопия, ларингоскопия).

Характеристика кашля

По характеру кашля выделяют непродуктивный или сухой кашель и продуктивный (т.е. с выделением/экспекторацией мокроты). Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными/инфекционными поражениями ДП, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи. В этом контексте важно выделять ложную продуктивность кашля, которая может наблюдаться при постназальном затеке у больных с заболеваниями ЛОР-органов (синуситы, риниты). По интенсивности выделяют покашливание, легкий и сильный кашель; по продолжительности кашлевого акта – эпизодический кратковременный или приступообразный и постоянный кашель [2, 3, 5, 6].

Таблица 1. Основные причины кашля у взрослых [3]

Характеристика кашля	Причина
Острый кашель <3 нед	
Непродуктивный (сухой)	ОРВИ Заболевания ЛОР-органов ТЭЛА Сердечная астма Аспирация инородного тела Обострение БА Вдыхание раздражающих аэрополлютантов После инвазивных манипуляций (фибробронхоскопия, ларингоскопия и пр.)
Продуктивный	Пневмония ОБ Обострение ХОБЛ/ХБ
Подострый (затяжной) кашель от 3 до 8 нед	
Непродуктивный (сухой)	Затяжной кашель после перенесенной инфекции Коклюш Заболевания ЛОР-органов
Продуктивный	Дебют хронических заболеваний легких
Хронический (длительный) кашель >8 нед	
Непродуктивный (сухой)	Заболевания ЛОР-органов Заболевания желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, ГПОД) Заболевания сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, перикардит) Интерстициальные заболевания легких Невротический (психогенный) кашель Объемные процессы в средостении Саркоидоз Заболевания соединительной ткани (синдром Шегрена, системная склеродермия) Прием лекарственных препаратов (ИАПФ, реже сартанов, амиодарона, препаратов золота, метотрексата, нитрофуранов, сульфасалазина)
Продуктивный	ХОБЛ/ХБ БА Бронхоэктазы Муковисцидоз Новообразования ДП и легких Абсцесс легкого Туберкулез легких

Наиболее важным критерием, позволяющим выделить основные причины кашля, является его длительность (см. таблицу). По данному показателю кашель классифицируется:

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

Острый кашель, как правило, обусловлен острыми вирусными инфекциями верхних и нижних ДП [7, 8], наблюдается при пневмониях, обострениях БА, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Причиной подострого («постинфекционного») кашля длительностью от 3 до 8 нед являются гиперреактивность бронхов; развитие трахеобронхиальной дискинезии вследствие перенесенной вирусной или микоплазменной (*Mycoplasma pneumoniae*) и хламидийной (*Chlamydophila pneumoniae*) инфекции. Подострый кашель часто носит затяжной характер и невосприимчив к стандартной противокашлевой терапии. Значимой причиной подострого кашля у взрослых может также являться течение инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* (коклюш) [3, 9].

Длительный (более 8 нед) продуктивный кашель может наблюдаться при ХОБЛ, бронхоэктатической болезни, новообразованиях ДП и легких, абсцессе легкого [10–12]. Непродуктивный хронический кашель нередко наблюдается у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, ГПОД), болезнями сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность). Нередко кашель

связан с приемом лекарственных препаратов (ИАПФ, амиодарон, ингаляционные препараты).

Осложнения кашля

Кашель может сопровождаться развитием разных осложнений, вплоть до жизненно угрожающих состояний. Это обусловлено патофизиологическими причинами, среди которых повышение внутригрудного давления до 300 мм рт. ст., высокая скорость экспираторного потока, достигающая 85% от скорости звука. Выделяют следующие осложнения кашля [3]:

- Респираторные (кровохарканье, пневмоторакс, подкожная эмфизема, переломы ребер, дисфония).
- Кардиоваскулярные (разрыв субконъюнктивальных, назальных, анальных вен с развитием гематом; бради- или тахикардии; снижение артериального давления; смещение внутрисудистых катетеров).
- Неврологические (синкопальные состояния, головная боль, головокружения).
- Гастральные (миалгии, формирование диафрагмальных и увеличение паховых грыж, рвота).
- Урогенитальные (недержание мочи).
- Кожные (петехии).
- Психосоциальные (страх, ухудшение качества жизни, снижение физической и интеллектуальной активности, утомление, нарушение сна, общения, психоэмоциональная лабильность).

Одними из наиболее частых осложнений кашля являются миалгии в области грудной клетки и брюшного пресса, охриплость голоса. Резкий кашель может вызвать переломы ребер. У пациентов с хроническими заболеваниями легких, протекающими с буллезной перестройкой легочной ткани, кашель может сопровождаться развитием пневмоторакса. Нередким осложнением кашля является кровохарканье, развитие которого наблюдается, как правило, у пожилых больных и пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Длительный кашель за счет повышения внутрибрюшного давления способствует развитию диафрагмальных и увеличению паховых грыж. Больные с хроническим кашлем жалуются на ухудшение качества жизни за счет снижения физической и интеллектуальной активности, проблем со сном, нарушение общения.

Значительную проблему составляют пациенты, у которых кашель осложняется развитием кашлево-обморочного синдрома (беттолепия). Клинически беттолепия проявляется кратковременной потерей сознания (от 2–3 с до 2–3 мин) на высоте приступа кашля [3].

Основные диагностические подходы к ведению пациентов с кашлем

Диагностическая программа ведения больного с кашлем включает анализ жалоб, уточнение анамнеза заболевания, объективный осмотр пациента, проведение лабораторных, инструментальных методов исследования [2–6]. Расспрос больного должен отражать характеристику кашля по его длительности, характеру (сухой или продуктивный), интенсивности, анализ провоцирующих факторов (аллергены, прием лекарственных препаратов, физические усилия и пр.), в какое время суток возникает, чем купируется и др. Приводится анализ отделяемой мокроты – количество, цвет, характер. Анализируются анамнестические данные: факт курения с определением стажа, семейный анамнез в отношении БА, туберкулеза, связь с приемом препаратов, профессиональные вредности.

В ряде случаев в дифференциальной диагностике помогает тщательный анализ клинических особенностей кашлевого акта. Например, приступообразный «лающий» кашель (кашлевые репризы – частые, следующие друг за другом кашлевые толчки) характерен для инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* (коклюш). Грубый, приступообразный ка-

шель, усиливающийся во время разговора, смеха, характерен для синдрома трахеобронхиальной дискинезии (экспираторный стеноз трахеи). Приступообразный ночной кашель является нередким симптомом БА, а малопродуктивный утренний кашель характерен для ХБ «курильщика». Кашель, усиливающийся в положении лежа, может быть признаком патологического процесса в средостении (лимфаденопатии при саркоидозе, лимфопролиферативном или неопластическом процессе). Напротив, исчезающий в горизонтальном положении кашель, возможно, связан с заболеванием плевры. Не менее важны анамнестические указания на взаимосвязь с переносимой/перенесенной инфекцией, началом приема лекарственных препаратов (прием ИАПФ), пребыванием в промышленных районах (вдыхание аэрополлютантов).

Анализ количества, характера и цвета мокроты имеет важнейшее диагностическое значение. Так, увеличение объема обычно отделяемой мокроты у пациента, страдающего ХБ/ХОБЛ, является критерием обострения, а усиление ее гноистости (мокрота приобретает зеленоватый оттенок/цвет) является одним из показаний к назначению антибактериальной терапии. Большое количество мокроты (более 200 мл) наблюдается у пациентов с абсцессом легкого, при обострении бронхоэктатической болезни. Постоянное обильное выделение, как правило, пенистой мокроты от 1 до 3 л/сут (бронхорея) является патогномоничным симптомом при бронхоальвеолярном раке. Для пациентов с отеком легкого, обусловленным острой левожелудочковой недостаточностью, характерно большое количество пенистой розовой мокроты. Уменьшение количества отделяемой мокроты на фоне адекватного лечения актуального бронхолегочного процесса является показателем эффективности проводимой терапии. В то же время отсутствие продуктивного кашля, например, у пациента с пневмонией, при сохранении других клинических симптомов заболевания может свидетельствовать о нарушении дренажной функции отводящего бронха и требует усиления лечебных мероприятий (лечебная фибробронхоскопия, целенаправленная мукоактивная терапия). Вязкая трудноотделяемая, так называемая «стекловидная» мокрота наблюдается при БА. Гнойная, зеленого цвета за счет содержания нейтрофилов мокрота характерна для пневмонии, обострения ХБ, бронхоэктазов. При крупозной пневмонии больные нередко жалуются на отделение «ржавой» мокроты. Отделяемое в виде «смородинового» или «малинового» желе характерно для пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. В желтый цвет мокроту окрашивают эозинофилы (БА, эозинофильные процессы в легких).

Особую настороженность должны вызвать больные с жалобами на кровохарканье, под которым понимают выделение из ДП мокроты с примесью крови. Кровохарканье наблюдается при заболеваниях легких, сопровождающихся распадом легочной ткани, с вовлечением в зону распада легочных сосудов, нарушением целостности сосудистой стенки. При этом величина кровотечения в значительной степени зависит от калибра поврежденного сосуда.

Если мокрота содержит алую кровь, говорят о гемоптозе. Под отделяемым, содержащим прожилки крови, понимают гемофтиз. Кровохарканьем считают выделение с кашлем крови в количестве до 50 мл/сут. Превышение этого объема расценивается как легочное кровотечение. Выделение большим количеством крови в количестве от 50 до 100 мл относят к малому легочному кровотечению, от 100 до 500 мл – к среднему. Выделение с кашлем более 500 мл крови в течение суток считается обильным или тяжелым легочным кровотечением. Кровохарканье может возникать при целом ряде заболеваний. Среди них: воспалительные процессы легких и трахеобронхиального дерева (ОБ и ХБ, бронхоэктазы, пневмония, абсцесс легкого, туберкулез, грибковые поражения, паразитарные инфекции); новообразования (рак легкого, аденома бронха); заболевания сердечно-сосудистой системы (ТЭЛА,

отек легкого, митральный стеноз, артериовенозная аневризма); травмы грудной клетки; аутоиммунные (синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера) и гематологические заболевания (гемофилия, тромбоцитопения, лейкозы, болезнь Рандю–Ослера). Жалобы на кровохарканье могут предъявлять также больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися застойными явлениями в малом круге кровообращения. Одной из нередких причин кровохарканья является ТЭЛА с развитием инфаркта легкого. При этом кровохарканье сочетается с внезапно появившейся одышкой, болью в грудной клетке, повышением температуры тела.

С целью уточнения причин кашля должны быть привлечены как **лабораторные** (анализ мокроты общеклинический, бактериологический и пр.), так и **инструментальные методы исследования** (рентгенография органов грудной клетки, по показаниям компьютерная томография высокого разрешения, рентгенография трахеи с функциональными тестами, рентгенологическое исследование придаточных пазух носа, спирография, бодиплетизмография, эзофагогастродуоденоскопия, фибробронхоскопия и пр.), аллергологическое обследование и пр.

Большое значение имеет общеклиническое исследование мокроты, позволяющее определить наличие клеточных элементов (нейтрофилы, эозинофилы, эритроциты), других специфических показателей. Наличие в мокроте эозинофилов, спиралей Куршмана, кристаллов Шарко–Лейдена свидетельствует в пользу БА. Высокое содержание нейтрофилов свидетельствует о воспалительном процессе (например, обострение ХБ) и требует решения о назначении антибактериальной терапии. Наличие эритроцитов в мокроте должно насторожить врача в плане исключения ТЭЛА, неопластического процесса.

У пациентов с воспалительными процессами (пневмония, обострение ХБ) необходимо выполнение микробиологического исследования образца мокроты. Вначале выполняется окраска мазка мокроты по Граму. При наличии менее 25 полиморфноядерных лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток (при просмотре не менее 10 полей зрения при увеличении $\times 100$) культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае изучаемый материал будет неинформативен. При последующей бактериоскопии выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков – *Streptococcus pneumoniae*; слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл – *Haemophilus influenzae*) может служить ориентиром для выбора антибактериальной терапии.

Обязательным при обследовании больного, предъявляющего жалобы на кашель, является осмотр оториноларингологом (передняя и задняя риноскопия, осмотр гортани, глотки, слуховых проходов и пр.) с целью исключения заболеваний ЛОР-органов.

Ключевым моментом является проведение рентгенологического исследования, позволяющего определить ряд патологических процессов, сопровождающихся кашлем (пневмония, синусит и пр.) или, по крайней мере, уточнить круг требующих дальнейшего обследования заболеваний, а также, напротив, вовсе исключить патологию легких из дифференциально-диагностического поиска. Методы лучевой диагностики позволяют выявить инфильтративные изменения в легких, объемные образования, перестройку легочного рисунка, объемные образования в средостении, плевральный выпот. Так, например, двустороннее увеличение прикорневых лимфатических узлов позволяет заподозрить саркоидоз.

При подозрении на экспираторный стеноз трахеи (трахеобронхиальная дискинезия) рекомендовано выполнение рентгенографии трахеи с функциональными тестами (кашель, резкий выдох).



Bionorica®

Обязательным при обследовании больного с кашлем является проведение рентгенографии придаточных пазух носа.

При наличии показаний выполняется компьютерная томография высокого разрешения, позволяющая уточнить характер поражения легочной ткани, средостения.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет уточнить характер изменений вентиляционной способности легких – обструктивный или рестриктивный тип нарушений. Снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) указывает на обструкцию бронхов, характерную для БА и ХОБЛ. Снижение ОФВ₁/форсированной жизненной емкости легких менее 70% свидетельствует об обструктивных нарушениях и является ранним признаком ограничения скорости воздушного потока даже при сохранении ОФВ₁ > 80% от должной величины. При наличии обструктивных нарушений должен обязательно проводиться тест на обратимость обструкции с применением бронхолитика для исключения БА.

Диагностическая фибробронхоскопия должна быть зарезервирована для диагностики неопластических процессов, саркоидоза, аспирации инородного тела. Помимо осмотра трахеобронхиального дерева при фибробронхоскопии забирается материал для цитологического и гистологического исследований, а в случае необходимости исключения специфического процесса – для выполнения микробиологической и ПЦР-диагностики. Для диагностики саркоидоза выполняется трансbronхиальная биопсия легкого, лимфатических узлов средостения.

Если имеется подозрение на ГЭРБ, выполняется гастроскопия.

Общие лечебные подходы к ведению пациента с кашлем

Противокашлевая терапия основывается на установлении диагноза заболевания, анализе особенностей кашля: отделение мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета – слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.; интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон; наличие обструкции ДП и пр.

Лечение кашля в первую очередь должно быть этиотропным, т.е. направленным на устранение причины кашля. Например, эффективная антибактериальная терапия пневмонии, обострения ХОБЛ/ХБ, компенсация сердечной недостаточности, отмена препаратов, провоцирующих кашель, устранение контакта с аллергеном.

С целью ликвидации/уменьшения кашля используют два основных метода: **фармакологический** и **немедикаментозный**.

В целом ряде случаев регресса кашля можно добиться без применения лекарственных средств. В числе **немедикаментозных** методов следует упомянуть отказ от курения (позволяет уменьшить выраженность кашля у курильщиков, пациентов с ХОБЛ), повышенное потребление жидкости – «гидратация» у больных с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) [13, 14], обеспечение достаточной влажности воздуха в помещении, отмена провоцирующих кашель препаратов.

Фармакологический метод предполагает назначение противокашлевых средств. Противокашлевые препараты включают: лекарственные средства, подавляющие кашель в центральном или периферическом звене; мукоактивные препараты [2–6].

Назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, может быть оправдано только в случае сухого кашля, значительно снижающего качество жизни пациента (кашель нарушает сон, снижает дневную активность, сопровождается болевым синдромом) [3].

К средствам, позволяющим управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета,

При кашле и бронхите

Растительный лекарственный препарат

Бронхипрет®



Природа. Наука. Здоровье.



Для детей с 3 месяцев и взрослых*

Рег. уд. ЛС-001464 от 30.12.2011;
ЛС-000181 от 05.04.2010

- ❖ Снижает частоту и болезненность кашля^{1,3}
- ❖ Уменьшает выраженность ночного кашля^{3,4}
- ❖ Способствует уменьшению воспаления⁵

www.bionorica.ru



РЕКЛАМА

* Бронхипрет® (сироп) – для взрослых и детей от 3 месяцев; Бронхипрет® ТП (таблетки) – для взрослых и детей старше 12 лет.

1. Кеммерих Б. РМЖ, том 16, №20, 2008, 1333-1340 2. Марциан О. РМЖ, том 18, №21(385), 2010, 1269-1273. 3. Измаил Х. Фарматека, 19(114), 2005, 86-90. 4. Нисевич Л.Л. Педиатрическая фармакология, 3(5), 2008, 64-70. 5. Сейбел Ж. Фитомедицина, №22, 2015, 1172-1177.

относятся мукоактивные препараты. Среди них выделяют 3 основные группы [3]:

- Мукокинетики – препараты, влияющие на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) преимущественно зольного компонента бронхиального секрета.
- Муколитики – препараты, влияющие на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета.
- Мукорегуляторы – лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в СО бронхов.

Также выделяют стимуляторы мукоцилиарного клиренса – препараты, восстанавливающие или поддерживающие функциональную активность цилиарных клеток СО бронхов (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид и др.).

В отношении мукокинетиков стоит упомянуть о том факте, что препараты с рефлекторным механизмом действия практически не применяются, так как для того, чтобы значимо усилить секрецию, необходимо принимать высокие дозы, что сопровождается целым рядом нежелательных явлений, включая тошноту и рвоту.

Однако ряд лекарственных средств, исходно относящихся к мукокинетикам, способен оказывать и дозозависимый муколитический эффект. Речь идет о комбинированных препаратах, содержащих плющ, тимьян и первоцвет [15]. Данные компоненты стимулируют секреторные клетки СО бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, что приводит к улучшению реологических свойства секрета. Также под действием веществ наблюдается активация цилиарного аппарата бронхов, облегчается удаление мокроты.

С точки зрения доказательной медицины важно, что фитотерапевтические средства, содержащие плющ и тимьян, обладают эффективностью, показанной в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, доказавших их превосходный симптоматический мукоактивный эффект по сравнению с плацебо при лечении больных с ОБ. Так, по результатам исследований В. Kemmerich [16, 17] продемонстрировано значительное снижение частоты приступов кашля уже на 4-й день на фоне терапии препаратом Бронхипрет® при лечении ОБ у взрослых в сравнении с плацебо. Балльная оценка по шкале тяжести бронхита показала, что Бронхипрет® эффективнее плацебо на 22%. В другом крупном многоцентровом контролируемом исследовании с участием в общей сложности 7783 пациентов были показаны хорошая клиническая эффективность и переносимость фитотерапевтического средства Бронхипрет®. Препарат оказался более эффективным по сравнению с другими секретолитиками (ацетилцистеин и амброксол) [18].

В настоящее время ряд медицинских сообществ (Немецкое респираторное общество) в рекомендациях по ведению больных с кашлем [19] указывает на этот факт и рекомендует некоторые фитотерапевтические препараты, в частности и комбинированные фитопрепараты, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, или амброксол для преимущественного назначения при ОБ или при простуде с кашлем, так как именно данные лекарственные средства продемонстрировали в клинических исследованиях эффективность относительно снижения интенсивности и частоты кашля.

Муколитическое действие тиолсодержащих препаратов, в частности ацетилцистеина, реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой [3, 20, 21]. Помимо этого, ацетилцистеин обладает антиоксидантным действием. Сходным действием обладает эрдоксестин.

Бромгексин является пролекарством и в организме метаболизируется с образованием активного метаболита – амброксола, который и определяет основные эффекты препарата.

Бромгексин и амброксол оказывают муколитическое и секретолитическое действие [3, 21, 22]. Карбоцистеин обладает одновременно мукорегулирующим и муколитическим эффектами. Мукорегуляторное действие заключается в уменьшении в СО бронхов при патологии избыточного количества бокаловидных клеток и снижении количества вырабатываемого ими секрета.

Общие принципы применения противокашлевых и мукоактивных препаратов

Рациональная мукоактивная терапия предполагает определение показаний к применению мукоактивного средства на основе знаний механизмов его действия. Так, наиболее частой клинической ситуацией является обращение за медицинской помощью больного с острым кашлем, связанным, как правило, с течением острой респираторной вирусной инфекции (простуда, острый фарингит). В данной ситуации целесообразны назначение смягчающих, увлажняющих средств, обильное питье теплых растворов, щелочные ингаляции. Назначение мукоактивных препаратов в первые дни болезни, как правило, не требуется. Применение мукокинетиков может быть зарезервировано у больного с ОРВИ с жалобами на продуктивный кашель (нередко такая ситуация наблюдается у курильщиков). Назначение супрессантов кашля центрального или периферического действия может быть оправдано только при сильном надсадном кашле, нарушающем сон и дневную активность пациента. У пациентов с ОБ, основным симптомом которого является продуктивный кашель, в обязательном порядке назначаются мукоактивные препараты (фитотерапевтические средства, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, или амброксол). Применение бронхолитиков (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид) оправдано у пациентов с клинически выраженной бронхообструкцией, неотвратимым кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности.

У 68,9% пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, по данным нашего исследования, отмечался непродуктивный (сухой) кашель [23]. В данном контексте стоит отметить, что в ряде случаев при коронавирусной инфекции кашель может быть причиной развития жизнеугрожающих осложнений (пневмоторакс). Поэтому у больных с COVID-19 показано назначение противокашлевых препаратов – бутамират, леводропропизин.

При стабильном течении ХОБЛ у пациентов с постоянным продуктивным кашлем (бронхитический фенотип, характеризующийся частыми обострениями заболевания) целесообразен длительный прием мукоактивных препаратов. Так, имеется целый ряд доказательств уменьшения частоты эпизодов обострения ХОБЛ на фоне приема N-ацетилцистеина у больных, не использующих ингаляционные глюкокортикостероиды [24]. По данным ряда исследований применение карбоцистеина также сопровождается снижением частоты обострений ХОБЛ и улучшением качества жизни пациентов.

Принципиальным моментом рациональной мукоактивной терапии является комбинирование фармакологических методов с немедикаментозными средствами [3]. Дыхательная гимнастика с сопротивлением выдоху, методы кинезиотерапии являются эффективным дополнением к стандартному лечению.

Чрезвычайно интересными являются новые методы влияния на мукоцилиарный клиренс. Так, при обострении хронической бронхолегочной патологии существенного улучшения состояния можно достичь, используя методы улучшения дренажа ДП – высокочастотную перкуссионную вентиляцию легких и пр.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Шварц Л.С. Большая медицинская энциклопедия. 1959. [Schwartz L.S. Great medical encyclopedia. 1959 (in Russian).]
2. Chen M, Chen P, Zhong N et al. The Chinese national guidelines on diagnosis and management of cough (December 2010). *Chinese Med J* 2011; 124 (20): 3207–19.
3. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (12): 85–91. [Zaitsev A.A., Okovityy S.V. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Therapeutic Archive*. 2014; 86 (12): 85–91 (in Russian).]
4. Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *Рус. мед. журн.* 2011; 23: 1150–8. [Okovityy S.V., Anisimova N.A. Farmakologicheskie podkhody k protivokashlevoi terapii. *Rus. med. zhurn.* 2011; 23: 1150–8 (in Russian).]
5. Чучалин А.Г., Амбросимов В.Н. Кашель. М.: Эхо, 2012. [Chuchalin A.G., Ambrosimov V.N. Cough. Moscow: Echo, 2012 (in Russian).]
6. Бунатян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики. *Рус. мед. журн.* 2010; 18: 1145–50. http://www.rmj.ru/articles_7230.htm [Bunatian N.D., Uteshev D.B., Sviridenko A.V. Diagnostika i lechenie kashlia v praktike vracha obshchei praktiki. *Rus. med. zhurn.* 2010; 18: 1145–50. http://www.rmj.ru/articles_7230.htm (in Russian).]
7. Curley F, Irwin R, Pratter M et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 305–11.
8. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (10): 80–6. [Zaitsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Ratsional'naia farmakoterapiia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (10): 80–6 (in Russian).]
9. Hewitt M, Canning B. Coughing precipitated by Bordetella pertussis infection. *Lung* 2010; 188 (Suppl. 1): 73–9.
10. Morice A, Fontana G, Sovijarvi A et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481–92.
11. Cerveri I, Accordini S, Corsico A et al. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J* 2003; 22 (3): 413–7.
12. Galdi E, Moscato G. Pertussis in the aetiology of chronic cough in adults. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57: 229–30.
13. Зайцев А.А., Клочков О.И., Миронов М.Б., Синопальников А.И. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие для врачей. М., 2008. [Zaitsev A.A., Klochkov O.I., Mironov M.B., Sinopal'nikov A.I. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, treatment and prevention. Textbook for doctors. Moscow, 2008 (in Russian).]
14. Зайцев А.А., Тропик А.В., Лукашкин Р.В. и др. Лечение острых респираторных инфекций у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2007; 328 (11): 15–9. [Zaitsev A.A., Tropik A.V., Lukashkin R.V. et al. Lechenie ostrykh respiratornykh infektsii u voennosluzhashchikh. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2007; 328 (11): 15–9 (in Russian).]
15. Kammerer S. Bronchipret against acute bronchitis. *Medical Nature* 2010; 4: 44–7.
16. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57 (9): 607–15.
17. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2006; 56 (9): 652–60.
18. Ismail H et al. Bronchipret in cases of acute bronchitis. *Schw Zschr Ganzheitsmedizin* 2003; 15: 171–5.
19. Kardos P et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem. *Pneumologie* 2019; 73: 143–80.
20. Dicipinigtis P. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol* 2011; 163 (1): 116–24.
21. Зайцев А.А. Мукоактивная фармакотерапия: основы рационального выбора. *Практическая пульмонология*. 2019; 3: 77–82. [Zaitsev A.A. Mukoaktivnaia farmakoterapiia: osnovy ratsional'nogo vybora. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019; 3: 77–82 (in Russian).]
22. Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний. *Практическая пульмонология*. 2018; 2: 83–92. [Kliachkina I.L., Sinopal'nikov A.I. Ambroxol v programme lecheniia khronicheskikh bronkholegichnykh zabolevaniy. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; 2: 83–92 (in Russian).]
23. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020; 6: 74–9. [Zaitsev A.A., Chernov S.A., Kriukov E.V. et al. Prakticheskii opyt vedeniia patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19 v statsionare (predvaritel'nye itogi i rekomendatsii). *Lechashchii vrach*. 2020; 6: 74–9 (in Russian).]
24. Shen Y, Cai W, Lei S, Zhang Z. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2014; 11 (3): 351–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог
ФГБУ «ГВКГим. Н.Н. Бурденко», гл. пульмонолог Минобороны России, засл. врач РФ.
E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Оковитый Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ

Andrei A. Zaitsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital.
E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Sergei V. Okovityy – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.11.2020