

ОТХАРКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

В.В.Косарев, проф., **С.А.Бабанов**, докт. мед. наук
Самарский государственный медицинский университет
E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Дано описание отхаркивающих препаратов, применяющихся для улучшения эвакуации бронхиального содержимого при заболеваниях, которые сопровождаются продуктивным кашлем (прежде всего это – хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.); представлена их фармацевтическая характеристика.

Ключевые слова: отхаркивающие препараты, характеристика, показания, побочные действия.

Отхаркивающими (expectorantia) называют лекарственные средства, облегчающие выделение мокроты из дыхательных путей главным образом вследствие уменьшения ее вязкости. Различают отхаркивающие средства рефлекторного и прямого действия. К группе отхаркивающих средств рефлекторного действия относят препараты ряда лекарственных растений — травы термопсиса, корня солодки, корня истода, корневища с корнями девясила, корня алтея, травы чабреца, корневища с корнями синюхи и др. В эту группу отхаркивающих средств входит также алкалоид ликорин, используемый в медицинской практике в виде гидрохлорида.

Препараты указанных лекарственных растений назначают внутрь в виде различных лекарственных форм (порошков, настоев, отваров, экстрактов, сборов). Их отхаркивающий эффект обусловлен тем, что при приеме внутрь содержащиеся в них действующие начала (главным образом – алкалоиды и сапонины) раздражают рецепторы желудка и вследствие этого рефлекторно усиливают секрецию бронхиальных желез, что сопровождается уменьшением вязкости мокроты. Кроме того, отхаркивающие средства рефлекторного действия стимулируют перистальтические сокращения бронхов и повышают активность ресничек мерцательного эпителия их слизистой оболочки, т.е. увеличивают так называемый мукоцилиарный клиренс бронхиального секрета, способствуя выделению мокроты. В высоких дозах (в 10 и более раз превышающих отхаркивающие) они вызывают тошноту и рвоту рефлекторного происхождения. По характеру влияния на секреторную и моторную функцию бронхов к отхаркивающим средствам

рефлекторного действия близок апоморфин. Однако в отличие от рефлекторно действующих отхаркивающих средств растительного происхождения (трава термопсиса и др.) он усиливает секрецию бронхиальных желез и моторику гладких мышц бронхов путем стимуляции триггерных зон рвотного центра в продолговатом мозге. В связи с этим отхаркивающий эффект апоморфина проявляется при разных путях введения (внутрь, парентерально). В дозах, превышающих отхаркивающие, апоморфин вызывает рвоту центрального происхождения. Диапазон между дозами апоморфина, вызывающими отхаркивающий и рвотный эффект, значительно меньше, чем у отхаркивающих средств рефлекторного действия. По этой причине в качестве отхаркивающего средства апоморфин применяется относительно редко. К группе отхаркивающих средств прямого действия относят препараты, оказывающие непосредственное стимулирующее влияние на бронхиальные железы, и препараты, разжижающие мокроту вследствие их прямого влияния на ее физические и химические свойства. Прямое стимулирующее действие на секрецию бронхиальных желез оказывают некоторые препараты йода, эфирные масла и содержащие их препараты, аммония хлорид, натрия бензоат и др.

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

К отхаркивающим средствам прямого действия из числа эфирных масел относятся анисовое, фенхелевое, тимьяновое, эвкалиптовое и некоторые другие масла, а также терпингидрат. Действующими началами эфирных масел являются терпены и ароматические углеводы, оказывающие преимущественно прямое стимулирующее влияние на секрецию бронхиальных желез. Наряду с отхаркивающими свойствами эфирные масла обладают также умеренно выраженными дезодорирующими, противомикробными и противовоспалительными эф-

фектами. Отхаркивающий эффект эфирных масел наблюдается как при ингаляционном их применении, так и при приеме внутрь. В последнем случае стимулирующее влияние эфирных масел на бронхиальную секрецию частично может быть обусловлено рефлекторными механизмами (за счет раздражения слизистой оболочки желудка). Как отхаркивающее средство эфирные масла (например, анисовое, терпингидрат) применяют в чистом виде и в составе комбинированных отхаркивающих препаратов (например, нашатырно-анисовых капель, грудного эликсира и др.).

Синтетические препараты из числа отхаркивающих средств прямого действия (аммония

хлорид, натрия бензоат) подобно эфирным маслам вызывают отхаркивающий эффект преимущественно в результате прямого раздражающего влияния на бронхиальные железы и частично рефлекторным путем за счет раздражения слизистой оболочки желудка.

К отхаркивающим средствам прямого действия, разжижающим мокроту вследствие влияния на ее физические и химические свойства, относят так называемые муколитические препараты и натрия гидрокарбонат. Муколитическими называют препараты, уменьшающие вязкость мокроты путем деполимеризации входящих в ее состав белковых компонентов. Муколитическими свойст-

Таблица 1

Фармакологическая характеристика отхаркивающих средств

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

вами обладают: препараты ряда ферментов, расщепляющих пептидные связи в содержащихся в мокроте и гное белках (трипсин кристаллический, химо tripsин кристаллический, химопсин) или деполимеризующих молекулы РНК и ДНК (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза); некоторые производные аминокислот (например, ацетилцистеин), вызывающие деполимеризацию гликозаминогликанов путем разрыва дисульфидных связей в их молекулах, а также препарат бромгексин, деполимеризующий мукопротеины и гликозаминогликаны. Как отхаркивающее средство препараты ферментов применяют в основном ингаляционно или эндобронхиально. Некоторые из них (трипсин кристаллический, химо tripsин кристаллический, ацетилцистеин) иногда вводят внутримышечно. Бромгексин применяют внутрь.

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

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

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

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

Противопоказания к применению разных отхаркивающих средств различаются. Общие противопоказания – открытые формы туберкулеза легких и другие заболевания со склонностью к легочным кровотечениям.

Побочные действия отхаркивающих средств разных групп неодинаковы. Так, у отхаркивающих средств рефлекторного действия и апоморфина чаще наблюдаются тошнота и рвота.

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

Аммония хлорид повышает диурез, уменьшает щелочные резервы крови; при длительном применении возможен компенсированный ацидоз.

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

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

Отхаркивающие средства, раздражающие слизистые оболочки дыхательных путей (йодиды, эфирные масла, ферментные препараты) могут способствовать обострению некоторых хронических заболеваний дыхательных путей и легких (например, туберкулеза). При приеме отхаркивающих лекарственных средств в случае сухого кашля возможно его усиление, при передозировке – рвота.

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

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

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

Лекарственное взаимодействие. Отхаркивающие средства разных типов действия применяют при воспалительных заболеваниях дыхательных путей и легких, сопровождающихся сухим кашлем или кашлем с вязкой, трудно отделяемой мокротой (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, бронхоэктазы, бронхиальная астма и др.).

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

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

Амброксол и бромгексин нормализуют биохимический состав слизи и облегчают ее отделение. По своей природе амброксол является активным метаболитом и действующим началом бромгексина, но в отличие от последнего обладает рядом дополнительных положительных свойств. В частности, доказано, что лазолван (амброксол) способен стимулировать выработку сурфактанта, который является антиателектазным фактором и обеспечивает стабильность альвеол в процессе дыхания.

Формулярами, принятыми в нашей стране, предусмотрено назначение амброксола или ацетилцистеина. Оба препарата могут применяться перорально, парентерально и ингаляционно. Чаще всего препараты принимаются перорально. Амброксол назначается взрослым по 30 мг 3 раза в сутки. Давая муколитический эффект, амброксол способен также усиливать активность мерцательного эпителия, стимулирует образование легочного сурфактанта. Известно о противовоспалительном и иммуномодулирующем действии амброксола. Амброксол разжижает мокроту благодаря стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, нормализуя соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, активизирует гидролизующие ферменты и усиливает высвобождение лизосом из клеток Клара, стимулирует образование сурфактанта в альвеолах и бронхах, что также нормализует реологические показатели мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Амброксол стимулирует двигательную активность ресничек мерцательного эпителия бронхов и препятствует их слипанию, увеличивает мукоцилиарный транспорт. Терапевтический эффект развивается через 30 мин и сохраняется в течение 6–12 ч (в зависимости от дозы).

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

раза в сутки; **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – по 5 мл (1 чайная ложка) 2–3 раза в сутки; **детям в возрасте от 2 до 6 лет** – по 2,5 мл (1/2 чайной ложки) 3 раза в сутки; **детям до 2 лет** – по 2,5 мл 2 раза в сутки. Препарат в форме сиропа 30 мг/5 мл взрослым и детям старше 12 лет назначают по 5 мл (1 чайная ложка) 3 раза в сутки; детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 2,5 мл (1/2 чайной ложки) 2–3 раза в сутки. Амброксол в форме раствора для ингаляций может использоваться с применением любого современного ингаляционного устройства, кроме ингаляторов выпаривающего типа. Препарат смешивают с физиологическим раствором в пропорции 1:1 для достижения оптимального увлажнения воздуха в респираторе. Во время ингаляции, чтобы избежать кашлевого рефлекса, вызванного глубоким вдохом, больной должен дышать спокойно. Рекомендуется подогреть ингалируемый раствор до температуры тела. Больным бронхиальной астмой ингаляции рекомендуются только после приема бронхолитиков.

Побочные действия амброксола. Со стороны пищеварительной системы: при длительном применении в высоких дозах – изжога, гастралгия, тошнота, рвота.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек; в отдельных случаях – аллергический контактный дерматит, в единичных случаях – реакции анафилактического типа (в том числе анафилактический шок). Противопоказаниями к применению амброксола являются: I триместр беременности; повышенная чувствительность к амброксолу или другим компонентам препарата. С осторожностью следует назначать препарат во II и III триместрах беременности, в период лактации (грудного вскармливания), у пациентов с почечной и(или) печеночной недостаточностью. Одновременное его применение с противокашлевыми препаратами приводит к затруднению отхождения мокроты на фоне уменьшения кашля. Амброксол повышает проникновение в бронхиальный секрет амоксициллина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина. Амброксол совместим с препаратами, тормозящими родовую деятельность.

В табл. 2 приведена сравнительная характеристика амброксола и флуимуцила.

Таким образом, необходим комплексный подход к применению отхаркивающих лекарственных средств, исходя из этиологии, клинических проявлений, сопутствующей патологии у конкретного пациента. Следует также ориентироваться на существующие в РФ и регионе стандарты диагностики и лечения заболеваний и материальный статус пациента (применение оригинальных препаратов или дженериков).

Сравнительная характеристика клинико-фармакологических особенностей применения амброксола и флуимуцила

Параметр	Амброксол	Флуимуцил
Химическая структура	Амброксола гидрохлорид	N-ацетилцистеин (НАС) (N-ацетиловое производное естественной аминокислоты L-цистеина)
Фармакологическое действие	Муколитик с выраженными отхаркивающими свойствами	Муколитик с прямым действием на молекулярную структуру слизи
Механизм	Разжижает мокроту благодаря стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов; нормализует соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты; стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между полисахаридами мокроты; стимулирует образование сурфактанта, движение ресничек эпителия бронхов и препятствует их слипанию, способствуя эвакуации мокроты	Оказывает прямое муколитическое действие; влияет на образование слизи путем разрыва дисульфидных мостиков макромолекул мукопротеина, присутствующих в бронхиальном секрете; это фармакологическое действие НАС связано с наличием в молекуле препарата свободной сульфгидрильной группы, делающей ацетилцистеин биологически активным препаратом; снижаются вязкость и эластичность слизи (в том числе слизисто-гнойные секреты); повышает мукоцилиарную активность путем улучшения деятельности ресничек, что приводит к более эффективной элиминации слизи и меньшей степени ее адгезии к эпителию бронхов
Другие свойства	Оказывает противовоспалительное действие; обладает антиоксидантными свойствами; повышает местный иммунитет	Оказывает противовоспалительное действие (особенно у курильщиков); применение НАС способствует к снижению активности эластазы (как в бронхоальвеолярном секрете, так и в плазме крови), что свидетельствует о способности препарата предотвращать разрушение легочного эластина воспалением; является прямым и непрямым антиоксидантом; прямой антиоксидантный эффект осуществляется благодаря наличию свободной тиольной группы, взаимодействующей со свободными радикалами оксидативного стресса, непрямым эффектом – благодаря тому, что НАС является предшественником глутатиона и защищает эпителий дыхательных путей от агрессивного воздействия токсичных эндогенных (из-за воспаления) и экзогенных веществ (промышленные аэрозоли, табачный дым), предотвращая повреждение легочной ткани
	Биодоступность – 70–80%; Стах – 0,5–3 ч; связывание с белками плазмы – 90%; метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием неактивных метаболитов; T1/2 в плазме 7–12 ч; почками выводится около 90%	Биодоступность – 10%; Стах – 0,5 ч; связывание с белками плазмы низкое; метаболизируется в печени T1/2 6,25 ч; выводится с мочой и калом
Взаимодействие	Одновременное назначение амброксола и антибиотиков (амоксциллина, цефуроксима, эритромицина, доксицилина, рифампицина) приводит к повышению концентрации антибиотиков в легочной ткани	Пероральный прием флуимуцила увеличивает биодоступность амоксициллина

Рекомендуемая литература

Антонов Н.С., Чучалин А.Г., Стулова О.Ю. Заболевания органов дыхания у работников металлургических и текстильных промышленных предприятий // Пульмонология. – 1996; 4: 51–55.

Бабанов С.А. Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья: автореф. дисс... докт. мед. наук. – Самара, 2008. – 40 с.

Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global initiative for chronic Obstructive pulmonary Diseases). – М.: Атмосфера, 2007. – 96 с.

Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия /Под ред. В.К.Лепяхина. – М.: Эксмо, 2009. – 458 с.

Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Клиническая фармакология. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2008. – 352 с.

Федеральная программа по хронической обструктивной болезни легких / Под. ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб и доп. – М., 2004. – 63 с.

EXPECTORANTS: CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO THEIR USE

V.V. Kosarev, S.A. Babanov

Samara State Medical University

The paper describes expectorants used to improve bronchial content evacuation in cough-accompanied diseases (primarily, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, etc.) and presents their pharmaceutical characteristics.

Key words: expectorants, characteristics, indications, side effects.